

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Asociación entre la concentración sérica de selenio y el perfil  
lipídico en una población infantil y adulta**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Irene Palazón Bru**

Directores

**Montserrat González Estecha  
Andrés Bodas Pinedo  
Elpidio Calvo Manuel**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación en  
Ciencias Médico-Quirúrgicas**

**Departamento de Medicina**



**ASOCIACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE  
SELENIO Y EL PERFIL LIPÍDICO EN UNA POBLACIÓN  
INFANTIL Y ADULTA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Irene Palazón Bru**

**Madrid, 2016**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación en  
Ciencias Médico-Quirúrgicas**

**Departamento de Medicina**



**ASOCIACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE  
SELENIO Y EL PERFIL LIPÍDICO EN UNA POBLACIÓN  
INFANTIL Y ADULTA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Irene Palazón Bru**

Directores

Montserrat González Estecha  
Andrés Bodas Pinedo  
Elpidio Calvo Manuel

**Madrid, 2016**



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la directora de la presente tesis, la Dra. Montserrat González Estechea, por la confianza que siempre depositó en mí, por su constante e inestimable apoyo y por las veces que tanto me ayudó en los momentos de desánimo.

También quiero expresar mi agradecimiento a mis codirectores de tesis, los doctores Andrés Bodas Pinedo y Elpidio Calvo Manuel, por su apoyo y asesoramiento en la elaboración de la misma.

A Cristina Fernández Pérez y Manuel Fuentes Ferrer por su participación en el diseño de esta tesis doctoral.

Quisiera agradecer también al Dr. Manuel Arroyo Fernández, Jefe del Servicio de Análisis Clínicos, por haber permitido la realización de este trabajo.

A la Dra. Elena Trasobares Iglesias y a Belén Gaviña Fernández-Montes por haber comenzado este estudio y haberme servido de ejemplo.

A Maite Sanz, Elena Hernández y María José Torrejón por el ánimo infundido y por la confianza en mí depositada.

A Lorena López y Abia Guessous quisiera darle las gracias por los buenos momentos compartidos y por estar siempre conmigo dándome fuerzas para continuar.

A todos mis compañeros del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos por sus continuos ánimos.

A todos los participantes que han hecho posible este trabajo.

Por último, un especial agradecimiento a mi familia y a mis amigos por su apoyo incondicional.



*A mis padres por haber creído en mi desde el principio*

*A mi hermano por su continuo buen ejemplo*

*A mis abuelos que no pudieron llegar a verla*

*A Santi por sus ánimos, comprensión y paciencia*





# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>AAS</b>	Espectrometría de absorción atómica
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ALT</b>	Alanino aminotransferasa
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARNm</b>	Ácido ribonucleico mensajero
<b>ARNt</b>	Ácido ribonucleico transferentel
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>ATSDR</b>	Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades
<b>CFCA</b>	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
<b>CHCM</b>	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media
<b>CNS02</b>	National Children´s Nutrition Survey 2002
<b>Cu</b>	Cobre
<b>DE</b>	Desviación Estándar
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DPCSV</b>	Voltametría de redisolución catódica de pulso diferencial
<b>EDL</b>	Electrodeless Discharge Lamps
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetraacético
<b>ELAN</b>	Etude Liégeoise sur les Antioxydants
<b>EPLINFA</b>	Exposición al Plomo en la Infancia
<b>ETAAS</b>	Espectrometría de Absorción Atómica Electrotérmica
<b>EURO-TERVITH</b>	European Trace Element Reference Values In Human Tissues
<b>Fe</b>	Hierro
<b>FEV</b>	Volumen espiratorio forzado
<b>FS</b>	Espectrometría de fluorescencia
<b>GC-ECD</b>	Cromatografía de gases con detector de captura de electrones
<b>GGT</b>	Gammaglutamiltranspeptidasa
<b>GPx</b>	Glutation peroxidasa
<b>HBM</b>	Human Biological Monitoring
<b>HCM</b>	Hemoglobina Corpuscular Media
<b>HCSC</b>	Hospital Clínico San Carlos

<b>HDL-c</b>	High Density Lipoprotein cholesterol
<b>HGAAS</b>	Espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros
<b>HPFS</b>	Health Professionals Follow-up Study
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICP-DRC-MS</b>	Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente con celda de reacción dinámica
<b>ICP-MS</b>	Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente
<b>ICP-OES</b>	Espectrometría de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>In-CHIANTI</b>	Invecchiare in Chianti Study
<b>ISCI</b>	Instituto de Salud Carlos III
<b>KD</b>	Keshan Disease
<b>LDL-c</b>	Low Density Lipoprotein cholesterol
<b>LC-ICP-MS</b>	Cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente
<b>Met</b>	Metionina
<b>Mg</b>	Magnesio
<b>NAA</b>	Análisis de activación por neutrones
<b>NCU</b>	No usuarias de anticonceptivos orales
<b>NDNS</b>	National Diet and Nutrition Survey
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Surveys
<b>NSCI</b>	Nutrition Survey of the Canary Islands
<b>OCU</b>	Usuarias de anticonceptivos orales
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>NDNS</b>	National Diet and Nutrition Survey
<b>Pd</b>	Paladio
<b>PDW</b>	Platelet Distribution Width
<b>PESA</b>	Plomo en Sangre de Adultos
<b>PZAA</b>	Espectrometría de absorción atómica sin llama con efecto Zeeman

<b>RDA</b>	Cantidad diaria recomendada
<b>RIC</b>	Rango Intercuartílico
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>SBP</b>	Presión Sanguínea Siastólica
<b>Se</b>	Selenio
<b>Se<sup>2-</sup></b>	Seleniuro
<b>Sec</b>	Selenocysteine
<b>SEPP1</b>	Selenoproteína P
<b>SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup></b>	Selenito
<b>SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup></b>	Selenato
<b>SOD</b>	Súperoxido dismutasa
<b>SP2</b>	Selenofosfato sintetasa
<b>SPTF</b>	Stabilized Temperature Platform Furnace
<b>SRIS</b>	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
<b>TBARS</b>	Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico
<b>TEQAS</b>	Trace Elements External Quality Assesment Scheme
<b>TR</b>	Tioredoxina Reductasa
<b>TPO</b>	Peroxidasa Tiroidea
<b>TSH</b>	Hormona estimulante del tiroides
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>VIS</b>	Visible
<b>VCM</b>	Volumen Corpuscular Medio
<b>VPM</b>	Volumen Plaquetar Medio
<b>WASH</b>	Women´s Health and Aging Study
<b>Zn</b>	Zinc



# ÍNDICES



# **CONTENIDO**

<b>I. SUMMARY .....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL.....</b>	<b>15</b>
<b>2. SELENIO .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. SELENIO EN EL MEDIO AMBIENTE .....</b>	<b>20</b>
2.1.1. Fuentes de selenio en la población .....	23
2.1.1.1. Dieta.....	24
2.1.1.2. Exposición laboral.....	25
<b>2.2. TOXICOCINÉTICA .....</b>	<b>26</b>
2.2.1. Absorción.....	27
2.2.2. Distribución .....	29
2.2.3. Metabolismo .....	30
2.2.4. Excreción y eliminación.....	32
<b>2.3. ROL BIOLÓGICO Y SELENOPROTEÍNAS.....</b>	<b>32</b>
2.3.1. Enzimas selenodependientes .....	33
2.3.1.1. Glutation peroxidasa .....	33
2.3.1.2. Tioredoxina yodinasa.....	34
2.3.1.3. Yodotrina yodinasa .....	34
2.3.1.4. Selenofosfato sintetasa SP2.....	35
2.3.2. Selenoproteínas.....	35
2.3.2.1. Selenoproteína P .....	35
2.3.2.2. Selenoproteína W .....	35
2.3.2.3. Selenoproteína de la cápsula espermática .....	36



2.4. EFECTOS SOBRE LA SALUD .....	36
2.4.1. Deficiencia de selenio .....	36
2.4.1.1. Enfermedad de Keshan.....	36
2.4.1.2. Enfermedad de Kashin-Beck .....	37
2.4.1.3. Función inmune .....	38
2.4.1.4. Cáncer .....	39
2.4.1.5. Enfermedad cardiovascular.....	39
2.4.1.6. Fertilidad y reproducción.....	40
2.4.1.7. Efectos neurológicos .....	41
2.4.1.8. Diabetes Mellitus tipo 2.....	41
2.4.1.9. Respuesta inflamatoria y sepsis .....	42
2.4.1.10. Función tiroidea y enfermedad tiroidea autoinmune ..	42
2.4.2. Intoxicación por selenio .....	43
2.4.2.1. Mecanismos de toxicidad .....	44
2.5. INTERACCIÓN DEL SELENIO CON OTROS ELEMENTOS	
TRAZA .....	45
2.5.1. Zinc .....	45
2.5.2. Cobre .....	46
2.5.3. Hierro.....	46
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	49
1. HIPÓTESIS.....	51
2. OBJETIVOS.....	51
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	51
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	52
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	53
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	55
2. UNIVERSO .....	55

<b>3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>55</b>
<b>4. TAMAÑO MUESTRAL .....</b>	<b>55</b>
<b>5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....</b>	<b>56</b>
<b>7. PERIODO DE ESTUDIO.....</b>	<b>57</b>
<b>8. VARIABLES .....</b>	<b>58</b>
<b>8.1. POBLACIÓN ADULTA .....</b>	<b>58</b>
<b>8.2. POBLACIÓN INFANTIL.....</b>	<b>59</b>
<b>9. RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>59</b>
<b>9.1. CUESTIONARIOS.....</b>	<b>59</b>
<b>9.1.1. Codificación y tabulación .....</b>	<b>60</b>
<b>A. Cuestionario PESA®.....</b>	<b>61</b>
<b>B. Cuestionario EPLINFA® .....</b>	<b>64</b>
<b>9.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS .....</b>	<b>65</b>
<b>9.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....</b>	<b>65</b>
<b>9.4. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA.....</b>	<b>66</b>
<b>9.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>67</b>
<b>10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS.....</b>	<b>67</b>
<b>10.1. DETERMINACIÓN DE SELENIO.....</b>	<b>68</b>
<b>10.1.1. Instrumentación.....</b>	<b>71</b>
<b>10.1.2. Reactivos .....</b>	<b>74</b>
<b>10.1.3. Tratamiento de la muestra .....</b>	<b>74</b>
<b>10.1.4. Control de calidad analítica .....</b>	<b>75</b>
<b>11. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....</b>	<b>76</b>
<b>11.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....</b>	<b>76</b>

11.2. ANÁLISIS UNIVARIADO .....	77
11.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	78
11.3.1. Factores relacionados con las concentraciones de selenio .....	78
11.3.2. Relación del selenio con el colesterol.....	78
11.3.3. Relación del selenio con el LDL-c.....	79
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
1. POBLACIÓN ADULTA.....	83
1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HáBITOS DE VIDA Y AFICIONES .....	83
1.1.1. Tabaco.....	87
1.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS .....	88
1.2.1. Hemograma y fórmula leucocitaria.....	88
1.2.2. Parámetros bioquímicos.....	91
1.2.3. Elementos traza .....	92
1.3. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. MODELO UNIVARIADO .....	95
1.3.1. Selenio en función de las características sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones.....	95
1.3.2. Asociación con ferritina, hierro y hemoglobina.....	104
1.3.3. Asociación con elementos traza .....	106
1.3.4. Asociación con el perfil lipídico.....	109
1.3.4.1. Asociación entre el selenio sérico y el perfil lipídico según la edad .....	114
1.3.4.2. Asociación entre el selenio sérico y el perfil lipídico según el sexo .....	119
1.3.4.3. Asociación entre el selenio sérico por cuartiles y el perfil lipídico .....	122
1.3.5. Asociación con la diabetes mellitus tipo 2.....	128

1.3.6. Asociación con el IMC .....	129
1.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA POBLACIÓN LABORAL DEL HCSC .....	130
1.4.1. Factores de confusión .....	130
1.4.2. Efecto del selenio sobre el perfil lipídico .....	132
1.4.2.1. Efecto del selenio sobre el colesterol.....	132
1.4.2.2. Efecto del selenio sobre el LDL-c.....	135
1.5. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA POBLACIÓN LABORAL DE MUJERES DEL HCSC .....	139
2. POBLACIÓN INFANTIL .....	141
2.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HáBITOS DE VIDA Y AFICIONES .....	141
2.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS .....	144
2.2.1. Parámetros bioquímicos.....	144
2.2.2. Elementos traza .....	145
2.3. CUESTIONARIO EPLINFA® .....	148
2.4. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. MODELO UNIVARIADO .....	150
2.4.1. Selenio en función de las características sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones.....	150
2.4.2. Asociación con ferritina y hierro.....	157
2.4.3. Asociación con elementos traza .....	158
2.4.4. Asociación con el perfil lipídico.....	160
2.4.5. Asociación con el IMC .....	165
2.5. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. ANÁLISIS MULTIVARIADO .....	166
2.5.1. Factores de confusión .....	166

<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>167</b>
1. SELENIO EN POBLACIÓN ADULTA .....	169
2. SELENIO EN POBLACIÓN INFANTIL.....	211
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	234
4. CONSIDERACIONES FINALES.....	235
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>239</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>243</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>263</b>

# **TABLAS**

**Tabla 1:** Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de selenio.

**Tabla 2:** Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de selenio.

**Tabla 3:** Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008

**Tabla 4:** Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 5:** Hábito tabáquico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 6:** Hábitos de consumo del grupo de fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 7:** Exposición al humo de tabaco del grupo de fumadores pasivos de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 8:** Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 9:** Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

**Tabla 10:** Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Tabla 11:** Percentiles de los elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 12:** Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 13:** Percentiles de los elementos traza en mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 14:** Percentiles de los elementos traza en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 15:** Percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 16:** Concentraciones de selenio en suero según el grupo de edad en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 17:** Concentraciones de selenio en suero en mujeres según el grupo de edad en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 18:** Concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 19:** Concentración de selenio en suero en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 20:** Concentraciones de hierro, hemoglobina y ferritina en mujeres y en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 21:** Correlación entre elementos traza y selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Tabla 22:** Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 23:** Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de colesterol  $\geq 200$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 24:** Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de colesterol  $\geq 200$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 25:** Resumen de los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 26:** Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de LDL-c  $\geq 100$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 27:** Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de LDL-c  $\geq 100$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 28:** Resumen de los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 29:** Análisis multivariado de regresión lineal múltiple de mujeres. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 30:** Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 31:** Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 32:** Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.



- Tabla 33:** Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 34:** Percentiles de los elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 35:** Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 36:** Percentiles de los elementos traza en niñas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 37:** Percentiles de los elementos traza en niños de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 38:** Hábito tabáquico de los padres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 39:** Hábito tabáquico de las madres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 40:** Percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 41:** Concentraciones de selenio en suero según el grupo de edad. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 42:** Concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 43:** Concentración de selenio en suero en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

- Tabla 44:** Concentraciones de hierro y ferritina en niñas y niños de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 45:** Correlación entre elementos traza y selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 46:** Concentración de selenio en suero según el IMC de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 47:** Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Tabla 48:** Concentración de selenio en distintas matrices biológicas en población adulta. Estudios nacionales e internacionales.
- Tabla 49:** Concentración de selenio en distintas matrices biológicas en población infantil. Estudios nacionales e internacionales

# **FIGURAS**

- Figura 1:** Histograma de la distribución de la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 2:** Distribución de la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 3:** Correlación de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 4:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de hemoglobina en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 5:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de ferritina en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 6:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de cobre en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 7:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de zinc en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 8:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de triglicéridos en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Figura 9:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de LDL-c en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 10:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 11:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de triglicéridos en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 12:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de LDL-c en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 13:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de LDL-c en participantes menores de 50 años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 14:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 15:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en participantes menores de 50 años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 16:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de triglicéridos en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 17:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de LDL-c en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Figura 18:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 19:** Concentración de triglicéridos según cuartiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 20:** Concentración de LDL-c según cuartiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 21:** Porcentaje de participantes en el estudio con concentración de LDL-c  $>100$  mg/dL en función de los percentiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 22:** Concentración de colesterol según cuartiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 23:** Porcentaje de participantes en el estudio con concentración de colesterol  $>200\text{mg/dL}$  en función de los percentiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 24:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de glucosa en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 25:** Correlación de cobre ( $\mu\text{g/dL}$ ) y ceruloplasmina en suero ( $\text{ng/dL}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.
- Figura 26:** Histograma de la distribución de la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 27:** Distribución de la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 28:** Correlación de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 29:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de hierro en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 30:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de zinc en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 31:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 32:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en las niñas de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 33:** Correlación entre la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) y la concentración de colesterol en los niños de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.

**Figura 34:** Concentración de colesterol según cuartiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.



# **I. SUMMARY**





## **INTRODUCCIÓN**

El selenio es un elemento traza que se encuentra en el medio ambiente y que desempeña funciones primordiales en el organismo humano. El selenio se encuentra en el medioambiente en la mayoría de rocas y suelos. Otras fuentes ambientales importantes de selenio son la combustión del carbón, las erupciones volcánicas y las prácticas agrícolas.

El selenio es un elemento traza esencial porque forma parte de múltiples proteínas importantes, concretamente de enzimas implicadas en mecanismos de defensa antioxidantes, en el metabolismo de hormonas tiroideas y en el control redox de reacciones intracelulares. Sin embargo, a pesar de ser un elemento esencial, la exposición a dosis altas a través de la inhalación o ingestión puede producir efectos adversos en la salud. El mecanismo por el cual el selenio produce dichos efectos es desconocido, aunque se han sugerido diferentes teorías.

Las principales fuentes de selenio en la población general son la dieta, el agua y los suplementos alimenticios.

Diversos estudios han demostrado que el déficit de selenio se asocia con un aumento de mortalidad y de riesgo de cáncer. Sin embargo, otros estudios han señalado efectos adversos en poblaciones con altos niveles de selenio.

## **OBJETIVOS**

El objetivo del presente estudio es medir la concentración de selenio en suero en una población adulta e infantil procedente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, su relación con variables sociodemográficas, hábitos de vida y otros elementos traza esenciales, así como la asociación del mismo con el perfil lipídico y la glucosa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

En el estudio han participado 375 adultos (60 hombres y 315 mujeres) y 162 niños (91 niños y 72 niñas) de edad media 47,3 (DE:10,9) y 7,7 (DE:4,4), respectivamente, a quienes se administró los cuestionarios PESA<sup>®</sup> y EPLINFA<sup>®</sup>. Estos cuestionarios constan de diversas preguntas que exploran variables sociodemográficas, antecedentes personales y hábitos de vida.

Todas las muestras se recogieron después de 12 horas de ayuno. Se obtuvo un tubo de sangre especial para elementos traza de Vacutainer<sup>®</sup> (Beckton Dickinson), evitando la contaminación en la recogida y manipulación de las muestras.

La concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) se midió por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica y corrección de fondo por efecto Zeeman en un espectrofotómetro Perkin-Elmer AAnalyst 800.

Se solicitó la firma del consentimiento informado previo a la realización del estudio. Se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente. Se solicitó la autorización del Comité de Ética, del Comité de Investigación y de la Dirección del Hospital.

## **RESULTADOS**

La media de la concentración de selenio en suero fue de 79,5 (DE: 11,7) y 69,6  $\mu\text{g/L}$  (DE:13,9) en adultos y niños, respectivamente. Las concentraciones de selenio en hombres fueron 3,47 veces superiores a las de las mujeres, si bien no fue estadísticamente significativo. En la población infantil tampoco se observaron diferencias en función del sexo.

En la población infantil no se halló ninguna asociación significativa entre el selenio sérico y el resto de variables estudiadas.

En adultos se observó una fuerte correlación entre el selenio y la edad ( $r=0,277$ ;  $p<0,001$ ).

Se halló una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de zinc en la población adulta estudiada ( $r=0,123$ ;  $p= 0,02$ ).

En la población adulta también se encontró una correlación positiva entre el selenio sérico y los niveles de glucosa ( $r = 0,237$ ;  $p <0,001$ ).

Los participantes en estado de viudedad mostraron concentraciones de selenio 9,47 veces inferiores al resto de participantes ( $p= 0,012$ ).

La media de los niveles de LDL-c y colesterol en adultos fueron de 133,57 y 217,07 mg / dL, respectivamente. Los participantes con niveles de LDL-c > 100 mg/dL tuvieron una concentración de selenio superior (80,81 mg / dL, DE: 11,27) que el resto de participantes (74,09 mg /dL, DE: 11,61). Los participantes con niveles de colesterol > 200 mg/dL tenían una mayor media de selenio (81,92 mg / L, DE: 11,33) que la del resto de participantes (75,37 mg/dL, DE: 10,94).

Se realizó un modelo de regresión logística ajustado tanto por las variables que presentaron asociación significativa como por las clínicamente relevantes. Los adultos con selenio sérico > 79.5 µg /L tenían 1,98 (OR = 1,98; IC 95%: 1,17-3,35; p = 0,011) y 2,05 veces (OR = 2,05 (IC 95%: 1,06-3,97; p = 0,034) más de probabilidad de tener una mayor concentración de colesterol y de LDL-c, respectivamente, que los participantes con selenio sérico < 79,5 µg / L.

## **CONCLUSIONES**

Las concentraciones medias de selenio en suero en adultos y niños fueron de 79,5 y 69,6 µg/L, respectivamente, no existiendo diferencias en función del sexo en ambos casos.

En la población infantil no se halló ninguna asociación significativa entre la concentración de selenio en suero y el resto de factores estudiados.

En población adulta se halló una correlación positiva entre los niveles de selenio en suero y la edad. Además, también se encontró una asociación entre la concentración de selenio sérico y el zinc.

Se observó una fuerte asociación positiva de los niveles de selenio en suero con el perfil lipídico y la glucosa en adultos.

Los participantes en estado de viudedad presentaron una concentración de selenio en suero muy inferior al resto de participantes

Los datos obtenidos en el presente estudio podrían ser útiles para establecer valores de referencia en la población general española, para identificar grupos de riesgo como las mujeres, las viudas o los niños, para detectar tendencias y establecer prioridades en la investigación que ayudarían a mejorar el estado actual de salud y a prevenir futuros problemas de salud.

## **BACKGROUND**

Selenium is a trace element which is found in the environment and which has biological roles in the human organism. Selenium occurs naturally in the environment in most rocks and soils. Other sources of selenium in the environment can occur during coal combustion, volcanic eruptions and agricultural practices.

Selenium is an essential trace element because it is a biologically active part of several important proteins, particularly enzymes involved in antioxidant defense mechanisms, thyroid hormone metabolism and redox control of intracellular reactions. Although selenium is an essential nutrient, exposure to high concentrations via inhalation or ingestion may cause adverse health effects. The mechanism by which selenium exerts toxic effects is unknown, but several theories exist.

The main sources of selenium in the general population are foods, water and supplements.

Several studies have shown that low selenium status has been associated with increased mortality and cancer risk. Other studies have also been published which show adverse effects of higher selenium levels among the general population.

## **OBJECTIVES**

The aim of this study was to determine the serum selenium concentration in an adult and children population drawn from the Clínico San Carlos Hospital in Madrid and to identify associated factors, such as sociodemographic variables, daily habits and other essential trace elements. We also evaluated the association between both serum selenium concentration and lipid profile, and glucose.

## **MATERIAL AND METHODS**

We recruited 375 adults (60 men and 315 women) and 162 children (91 boys and 71 girls) with a mean age of 47.3 (SD:10.9) and 7.7 (SD:4.4), respectively, who were administered the PESA® and the EPLINFA® questionnaires. These questionnaires are made up of several questions which explore sociodemographic variables, personal history and daily habits.

All blood samples were collected after a 12 hours overnight fast. Serum was collected using trace element-free Vacutainer® tubes (Beckton Dickinson) and contamination in the collection and handling of samples was avoided.

Serum selenium ( $\mu\text{g/L}$ ) concentration was determined by electrothermal atomic absorption spectrometry with Zeeman background correction in a Perkin Elmer AAnalyst 800 spectrometer.

Prior written consent was obtained and International Data Protection Laws were respected as was Spanish Legislation in force. Authorization was



obtained from the hospital ethical committee and research committee as well as from the hospital management.

## **RESULTS**

The mean serum selenium concentrations were 79.5 (SD:11.7) and 69.6  $\mu\text{g/L}$  (SD:13.9) for children and adults, respectively. Men had a mean serum selenium level 3.47 times higher than women, even though it was not statistically significant. Likewise, we found no sex-dependent differences for the children population.

Furthermore, we did not find correlation between serum selenium concentration and sociodemographic variables and daily habits for the children population.

The oldest adults presented the highest concentration of serum selenium as further demonstrated by the positive correlation with age ( $r=0.277$ ,  $p<0.001$ ).

We assess the interaction between selenium and other trace elements and we found a weak positive association between serum selenium concentrations and zinc ( $r=0.123$ ,  $p=0.02$ ) for the adult population.

Moreover, we found a positive association between serum selenium concentration and glucose ( $r=0.237$ ,  $p<0.001$ ) for the adult population.

Widows had 9.67-fold lower serum selenium levels than non-widows ( $p=0.012$ ).

The mean LDL-c and cholesterol levels for adults were 133.57 and 217.07 mg/dL, respectively. The participants over the LDL-c cutoff point (100 mg/dL) had a higher selenium (80.81 µg/L SD:11.27) than the ones below the cutoff (74.09 µg/L, SD: 11.61). The subjects over the cholesterol cutoff point (200 mg/dL) had a higher mean of selenium (81.92 µg/L, SD:11.33) than the ones below the cutoff (75.37 µg/L, SD: 10.94).

We adjusted a logistic regression model to estimate the effect of the statistically and clinically relevant variables. Adults with serum selenium >79.5 µg/L were 1.98 (OR= 1.98; CI 95% 1.17-3.35; p= 0.011) and 2.05 times (OR= 2.05 (CI 95% 1.06-3.97; p= 0.034) more likely to have a higher cholesterol and LDL-c, respectively, than those with serum selenium <79.5 µg/L.

## **CONCLUSIONS**

The overall mean serum selenium concentrations for adults and children were 79.5 and 69.6 µg/L, respectively. In both groups, no sex-dependent differences were observed.

We noticed no association between serum selenium concentration and the variables studied for the children population.

Our results showed a positive correlation between serum selenium levels and the age of adults. Furthermore, we noticed a positive association between serum selenium concentration and zinc.

We observed a strong positive association between both serum selenium concentrations and lipid profile, and glucose for adult population.

Our results demonstrated an independent association between serum selenium concentrations and widowhood. Widows had lower serum selenium levels than non-widows.

The data obtained in the present study would be useful to establish reference values in the Spanish general population, to identify risk groups such as women, widows or children, to detect trends and to establish priorities in investigation that would help to improve the present health status and to prevent future health problems.

## **II. INTRODUCCIÓN**



## 1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL

El selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco Jons Jakob Berzelius. Lo bautizó con el nombre de *Selene*, diosa lunar en la mitología griega (1). Aunque en la corteza terrestre se encuentra en pequeñas cantidades, ha demostrado ser extremadamente útil a la humanidad. Durante años fue considerado como un elemento tóxico, pero a principios del siglo XX, se descubrieron algunas aplicaciones industriales del selenio. Ciento cuarenta años después de su descubrimiento, Schwarz y Foltz identificaron al selenio como elemento esencial para los organismos vivos debido a su efecto protector frente a la necrosis hepática en ratas con deficiencia en vitamina E (2).

El selenio es un no metal que se encuentra de forma natural en el medio ambiente, ya que las principales fuentes de selenio son las rocas y los suelos de nuestro entorno terrestre (3). Existen zonas donde su contenido en el suelo es muy bajo, como es el caso de diversas áreas de China, Finlandia y Nueva Zelanda, mientras que, en otras áreas, denominadas áreas seleníferas, existe un exceso de elemento, como ocurre en Canadá, llanuras de EE.UU., Colombia, Irlanda, cuenca del Orinoco en Venezuela y algunas áreas de China (4). El selenio se incorpora a la cadena alimentaria a través de las plantas, pero su incorporación no sólo depende de la composición del suelo y de la geoquímica, sino que también depende de otros factores, como por ejemplo el pH del suelo y las condiciones climáticas (4,5).

Una de las principales razones para considerar el selenio como un elemento esencial es su capacidad para sustituir fácilmente al azufre en biomoléculas, debido a la similitud química existente entre ambos elementos (6). El selenio forma parte de numerosas enzimas, así, en la actualidad se han identificado 25 selenoproteínas en humanos, aunque la función de muchas de ellas sigue siendo desconocida. Se trata de un nutriente esencial que actúa como factor antioxidante, formando parte del sistema glutatión-peroxidasa, siendo necesario para mantener la integridad de las membranas celulares frente a la acción dañina de los radicales libres (4,7). Además de su función antioxidante, también desempeña funciones antiinflamatorias y actúa como catalizador para la producción de hormonas tiroideas (8).

Los efectos directos sobre la deficiencia del selenio no fueron informados hasta principios de 1970, cuando en China se observó que la enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía frecuente en niños y mujeres, y la enfermedad de Kashin-Beck, una osteoartropatía que afecta a los niños, estaban estrechamente relacionadas con la deficiencia de selenio en los geoecosistemas (9).

Posteriormente, se empezó a estudiar la deficiencia de selenio en relación a un considerable número de enfermedades. Por ejemplo, diversos estudios han indicado que el selenio podría tener un papel protector frente a la carcinogénesis (10), aunque ello es objeto de intensos debates (11). Por otra parte, el papel protector del selenio contra las enfermedades cardiovasculares también es contradictorio, ya que existen estudios que han indicado que el selenio es un factor independiente de riesgo de infarto de miocardio en poblaciones deficitarias de selenio (12), mientras que otros

grupos de investigación no han encontrado esta asociación (13) . Además, diversos estudios han mostrado la existencia de una asociación entre niveles altos de selenio y concentraciones de colesterol y glucosa elevadas. Según Rayman, en 2012, además de desempeñar un importante papel en la reproducción masculina, el déficit de selenio se encuentra asociado a la virulencia de algunas infecciones virales, a un mayor riesgo de mortalidad, a una función inmune deficitaria y a un mayor deterioro cognitivo (7,14).

El estatus del selenio en el organismo humano depende fundamentalmente de la ingesta de alimentos que proceden de la dieta diaria así como de los suplementos nutricionales enriquecidos con selenio (14,15).

Por otra parte, los elementos traza y los minerales esenciales, como el hierro, el zinc, el cobre o el calcio, podrían modificar la absorción y la biodisponibilidad del selenio (16–20), aunque actualmente estos hallazgos son objeto de discusión (21–23). El género, la edad y situaciones fisiológicas como el embarazo o la menopausia también pueden afectar a la absorción y biodisponibilidad del selenio, así como otros factores como la educación, el consumo de tabaco o el estado civil (24–29).

La información que se presenta en esta tesis doctoral sería útil para el establecimiento de valores de referencia en la población general española, la identificación de grupos de riesgo, como los niños y las mujeres gestantes o postmenopáusicas, la detección de tendencias y el establecimiento de



prioridades en la investigación, que ayudarían a mejorar el estado de salud presente y a prevenir problemas de salud futuros.

## **2. SELENIO**

El selenio es un elemento que se encuentra de forma natural ampliamente distribuido, aunque irregularmente, en la corteza terrestre. Forma parte de la mayoría de las rocas y suelos (3). La concentración de la superficie del suelo depende de varios factores tales como las condiciones climáticas, el pH y la composición del suelo (4). Los niveles de selenio en el agua son muy bajos, oscilando de entre unas pocas décimas a 2 ó 3 miligramos por litro de agua (30). El selenio, generalmente, no se encuentra de forma natural en su forma elemental pero, a menudo, se halla combinado con sulfuro o con minerales de plata, cobre, plomo o níquel (31).

En 1973 se identificó la primera selenoproteína, glutatión peroxidasa (GPx), la cual tenía propiedades antioxidantes, demostrándose así la función biológica del selenio en animales (32). Desde entonces, se ha convertido en un oligoelemento esencial en la salud humana (7).

Sin embargo, en sus orígenes el selenio fue considerado como un elemento tóxico (3). No obstante, no fue hasta los años 1960, cuando en Hubei, China, se evidenciaron los primeros casos de selenosis en humanos (14). Actualmente existe una gran cantidad de información en relación a los efectos tóxicos de la exposición a selenio en seres humanos y en animales de laboratorio (14,30,33). La población más susceptible de sufrir síntomas

de toxicidad es aquélla que trabaja en la industria del selenio y se halla expuesta a sus compuestos volátiles (14).

El selenio se utiliza en multitud de productos industriales. Los principales usos del selenio son la fabricación de corriente y de células fotoeléctricas. Además, una gran proporción del selenio se utiliza en la xerografía, ya que los módulos xerográficos constan de un tambor recubierto de selenio. Éste también es ampliamente utilizado en pequeñas concentraciones en la industria del vidrio para contrarrestar la coloración que resulta de las impurezas de hierro, o en concentraciones más altas para dar un color rojizo, causado por las nanopartículas de selenio en el vidrio. Su uso es muy importante en la fabricación de vidrio de color rosa y rojo (31). Además, cuando se combina con sulfuro de cadmio, se obtiene un color rojo brillante conocido como “selenio rubí” (3). Este elemento también se utiliza como catalizador en la preparación de productos farmacéuticos, tales como la niacina y la cortisona. El selenio radioactivo es usado en medicina de diagnóstico como trazador en la visualización de tumores malignos. Otras aplicaciones del selenio son la fabricación de suplementos nutricionales y la preparación de líquidos para limpiar las partes metálicas de armas de fuego. El selenio y sus compuestos se usan para la fabricación de pigmentos en plásticos, pinturas, esmaltes y caucho.

El *sulfuro de selenio* se utiliza en los champús anticaspa como tratamiento para la dermatitis seborreica y como constituyente de fungicidas.

El *selenato cúprico* se usa en la coloración del cobre y sus aleaciones.

El *diseleniuro de tungsteno* se emplea en la fabricación de lubricantes.

El *dietilditiocarbamato de selenio* se utiliza en la vulcanización del caucho y en la fabricación de fungicidas.

El *selenato de sodio* se usa como insecticida y en productos medicinales para el control de enfermedades en animales (31).

## **2.1. SELENIO EN EL MEDIO AMBIENTE**

El selenio es estable en cuatro estados de oxidación (-2,0, +4 y +6) y forma compuestos químicos similares a los del azufre. Los seleniuros de metales pesados, así como el selenio elemental, son insolubles en agua. Por el contrario, los selenitos inorgánicos y los selenatos son solubles en agua, por lo que presentan una mayor biodisponibilidad. El pH, el potencial redox y la presencia de óxidos metálicos afectan a la biodisponibilidad del selenio.

El selenio es ubicuo en el medio ambiente, siendo liberado tanto de fuentes naturales como antropogénicas. Liberaciones atmosféricas naturales de selenio resultan de la volatilización del selenio por las plantas y bacterias, así como de las erupciones volcánicas. La principal emisión de selenio causada por el hombre proviene de la combustión del carbón (31). Los trabajadores de los servicios de la industria de los metales están expuestos a niveles de selenio más altos que la población general (34).

Pueden distinguirse tres grupos de compuestos de selenio en la atmósfera de acuerdo a su comportamiento: compuestos orgánicos volátiles (metil selenol, dimetil seleniuro y dimetil diseleniuro), compuestos inorgánicos volátiles (dióxido de selenio), y selenio elemental, unido a cenizas o partículas (35), siendo su principal destino el transporte y la deposición.

El selenio se libera al aire tanto a partir de fuentes naturales, tales como la erosión de los suelos, la erupción de los volcanes y los incendios forestales, como antropogénicas, tales como la combustión de carbón y petróleo, la incineración de basuras, neumáticos y papel y la quema de combustibles fósiles (35).

Las concentraciones atmosféricas de selenio son generalmente bajas, encontrándose entre 1 y 10 ng/m<sup>3</sup> (36,37), sin embargo los niveles de selenio en la atmósfera próxima a las industrias emisoras del mismo pueden ser más elevados, habiéndose alcanzando valores del orden de unos pocos µg/m<sup>3</sup> (30). No obstante, gracias a los avances en la tecnología de control de contaminación ambiental las emisiones de selenio en la industria actualmente son más bajas.

Excepto para aquellos individuos que vivan cerca de industrias donde se realice la producción de caucho, la fabricación de pintura, los procesos de recuperación del selenio o cualquier otro proceso industrial que emita este elemento a la atmósfera, la inhalación del mismo del aire ambiental no es una gran fuente de exposición.

En la superficie del agua, el selenio se presenta principalmente como ión seleniuro ( $\text{Se}^{2-}$ ) o ión selenato ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ). En agua dulce el selenio está presente principalmente como selenato y selenito ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ). Éste es absorbido fácilmente en los sólidos en suspensión, mientras que los seleniuros y selenatos son altamente solubles y móviles. El selenio también puede encontrarse en su forma metilada y como especies orgánicas volátiles, cuya producción se ve favorecida por la presencia de

microorganismos y microalgas. Además, en organismos acuáticos el selenio puede encontrarse unido a diferentes proteínas y enzimas (38).

El selenio se libera al agua mediante la deposición desde la atmósfera y el drenaje de los suelos y subsuelos, que son naturalmente ricos en selenio, además de ser suplementados con fertilizantes que contienen este elemento.

La concentración media de selenio en agua varía desde unos pocos hasta cientos de mg/L. En la mayoría de los casos no excede de 10 mg/L. Sin embargo, su concentración en agua de mar varía de 0,04 a 0,12 g/L. En el agua potable la concentración de selenio es de unos 10 µg/L (35), siendo tal concentración el límite inferior recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (39).

La minería y los efluentes industriales se consideran la principal fuente antropogénica de selenio liberado al ambiente acuático. Por ejemplo, se han reportado concentraciones de selenio de entre 14 a 56 g/L en residuos de aguas procedentes de minas minerales y de efluentes de una serie de industrias no ferrosas. Además, los efluentes de plantas de aguas residuales pueden sumar selenio al medio acuático (30).

Suponiendo que una persona beba 2L de agua al día, la ingesta a través de esta ruta sería sólo de unos pocos miligramos. Si bien, aunque esta cantidad es considerablemente más alta que la ingesta por vía aérea, sigue siendo una pequeña fracción de la cantidad ingerida a través de los alimentos.

En los suelos, la aparición de selenio se debe principalmente a la erosión de las rocas que contienen selenitos y seleniuros que están asociados con minerales de sulfuro. El selenito y el selenato son las formas más comunes del selenio en la mayoría de los suelos. Estas formas aniónicas son altamente solubles, móviles, biodisponibles y tóxicas. Las formas orgánicas de selenio provienen principalmente de la descomposición de las plantas que acumulan selenio (36).

El contenido de selenio en el suelo varía según el tipo del mismo, la textura, el contenido en materia orgánica y las condiciones climáticas. Además, su asimilación por parte de las plantas se ve influenciada por los factores físico-químicos del suelo, como el potencial redox, el pH y la actividad microbológica (4). La media de concentración de selenio en suero varía de 0,1 a 0,7 mg/kg, sin embargo, para suelos arcillosos se encuentra entre 0,8 y 2 mg/kg y para suelos tropicales entre 2 y 4,5 mg/kg (35). Los suelos volcánicos y el granito son pobres en selenio. Este tipo de suelos se encuentran en países montañosos del norte de Europa, como, por ejemplo, en Finlandia, Suecia y Escocia. En general, el selenio tiende a concentrarse en los suelos de las regiones más secas del mundo, siendo este tipo de zonas en las que se acontecen casos de animales intoxicados por selenio o selenosis (40).

#### **2.1.1. Fuentes de selenio en la población general**

Las fuentes de selenio en la población general son la ingesta de comida (41) y de agua, la inhalación de partículas procedentes del polvo (31) o del humo

del tabaco (42). La dieta es la principal fuente de selenio en población general (41).

El selenio se introduce en la cadena alimentaria a través de las plantas (5), que pueden contener selenio de manera natural o a partir de fuentes antropogénicas como el uso de fertilizantes y abonos (43).

#### **2.1.1.1. Dieta**

El selenio entra a formar parte de la cadena alimentaria a través de las plantas (5). La cantidad de selenio encontrada en las plantas y cultivos depende principalmente de la acidez del suelo, siendo los suelos alcalinos los que liberan mayor cantidad de selenio (44). Como consecuencia de todo ello, la concentración de selenio en la dieta se encuentra ligada a su concentración en el suelo, por lo que el estatus del selenio también lo estará, prueba de ello son los múltiples estudios que recopilan datos de selenio de distintos países, así como de distintas regiones dentro del mismo país (24,28,45–48).

La principal fuente de selenio en los seres humanos es la dieta. La cantidad diaria recomendada (RDA) depende del país, región, edad y sexo del individuo. En EE.UU. la estimación de la RDA ha ido evolucionando a lo largo de los últimos 30 años, según se han ido identificando e investigando los efectos beneficiosos del selenio. En la actualidad, el valor recomendado en EE.UU. para adultos es de 55  $\mu\text{g}$  de selenio por día para ambos sexos (49). Sin embargo, la ingesta diaria recomendada en España para adultos es de 70 y 55  $\mu\text{g}$  por día, para hombres y mujeres, respectivamente (50,51).

Los alimentos que contienen mayor cantidad de selenio son principalmente las nueces de Brasil, el pescado y los mariscos, la carne y los cereales (5).

Además, es importante tener en cuenta que no sólo es necesario ingerir una correcta cantidad de selenio, sino que además debe ingerirse en una forma química adecuada, ya que de ello va a depender la eficacia de su biodisponibilidad. Los productos de origen animal proporcionan fundamentalmente selenio en forma de selenocisteína y los de origen vegetal en forma de seleniometionina. Por el contrario, las fórmulas experimentales o suplementos adicionales, proporcionan selenio en su forma inorgánica (4). La biodisponibilidad puede verse afectada por otros factores, tales como la presencia de otros metales, la ingesta concomitante de medicamentos, la propia composición de la dieta o factores fisiológicos como la edad, el estado nutricional, la lactancia o el embarazo (52).

#### **2.1.1.2. Exposición laboral**

Además del aporte de selenio a través de la dieta, existen diversas ocupaciones que conllevan una exposición potencial al selenio y compuestos de selenio. La exposición a los mismos ocurre tanto en industrias que extraen el selenio en las minas de cobre, zinc o plomo, como en industrias que emplean el selenio en procesos de fabricación. La forma física y química del selenio es variable y está determinada por los procesos industriales. Los procesos que implican la extracción de selenio de minerales seleníferos y la molienda de compuestos de selenio pueden contribuir a la liberación de polvo y vapores con alto contenido en selenio (30).



La principal ruta de exposición laboral es a través del aire. En raras ocasiones, y bajo circunstancias especiales, la absorción cutánea podría dar lugar a la irritación local de la piel causada por compuestos de selenio vesicantes (30).

Los efectos producidos por la exposición de selenio varían de acuerdo a la forma química del mismo (7), así, el seleniuro de hidrógeno y el dióxido de selenio son altamente tóxicos (53), causando irritación de las vías respiratorias pudiendo ser seguida por edema pulmonar y bronquitis grave (31).

## **2.2. TOXICOCINÉTICA**

El selenio se absorbe tras la exposición inhalatoria, dérmica y oral, siendo esta última la principal vía de absorción del mismo.

Existen diversos factores que pueden influir en la absorción por inhalación y oral, como por ejemplo, la forma química, el estado físico del compuesto o el régimen de dosificación.

Una vez absorbido, el selenio es distribuido ampliamente por el organismo, concentrándose principalmente en el músculo esquelético, riñón e hígado, e incorporado a las selenoproteínas. Por último, se excreta a través de la orina, las heces, el aire expirado y el sudor, aunque las principales vías de excreción son la urinaria y la fecal, siendo ambas muy similares (31).

### **2.2.1. Absorción**

El selenio se puede absorber por vía inhalatoria, oral o dérmica. Sin embargo, esta última vía es relativamente insignificante y son la absorción tras la exposición respiratoria y oral las de mayor interés.

Los estudios con respecto a la absorción de selenio después de la exposición por inhalación se limitan a estudios ocupacionales. Glover examinó los niveles de selenio urinarios en trabajadores expuestos al dióxido de selenio. En dicho estudio se indicó que la absorción de selenio se produce en los pulmones a través de la inhalación, sin embargo, los niveles de exposición no específicos y la falta de identificación de compuestos impidieron una estimación de la velocidad de absorción de los pulmones (31,36).

Otros estudios hallaron un aumento significativo en las concentraciones de selenio en suero de una población laboral de un taller de reparación de neumáticos de caucho en comparación con un grupo de individuos no expuestos de la misma ciudad. Los trabajadores de este estudio fueron expuestos al selenio del caucho vulcanizado a través del polvo presente en el aire y de la manipulación de los neumáticos, por lo que no fue posible atribuir la absorción de selenio a una sola ruta (33).

Estudios realizados en animales apoyan la hipótesis de que los pulmones absorben compuestos de selenio, aunque la tasa de absorción depende de la forma química del mismo (54).

Los compuestos de selenio son fácilmente absorbidos en el tracto gastrointestinal humano a nivel de duodeno y yeyuno proximal (55). En

general, el grado de absorción de selenio en los seres humanos es independiente del nivel de exposición, aunque en algunos casos la absorción es mayor cuando existe deficiencia de selenio (31).

En general, tanto en humanos como en animales, la absorción de selenio a partir de aminoácidos es mayor en comparación con la absorción de selenio de especies inorgánicas (selenito y selenato), probablemente como resultado de la absorción de selenometionina por proteínas celulares inespecíficas (56–58). Además, existe una variación intersujeto en la absorción de selenio en humanos (36). Así pues, la absorción tras la exposición oral a selenio también parece depender de la presencia de otros iones y diversos componentes de la dieta. Algunos metales pesados como el arsénico, el mercurio, el plomo o el cadmio disminuyen la absorción de selenio y viceversa (59–61). Las vitaminas A, C y E aumentan la absorción intestinal de selenio (4), mientras que la vitamina B6 y la riboflavina no afectan a la absorción, pero sí a su incorporación a la glutatión peroxidasa (62).

Por último, existen numerosos estudios sobre la absorción dérmica de selenio realizados en modelos animales, sin embargo, existen muy pocos trabajos realizados en humanos (63,64).

Los resultados de los estudios realizados en humanos sugieren que la absorción dérmica tiene escasa importancia.

### 2.2.2. Distribución

Estudios realizados en seres humanos y animales muestran que en ambos el patrón de distribución es similar. No existen estudios en seres humanos en relación a la distribución tras la exposición inhalatoria y dérmica.

Una vez absorbido, el selenio puede seguir dos rutas (4):

- a) El selenio unido a aminoácidos, principalmente selenometionina, pasa directamente a otros tejidos (con preferencia al músculo esquelético, 50% de la carga corporal total de selenio (65)), para participar en la síntesis proteica. La selenometionina no necesaria para esta función, seguirá la otra ruta.
- b) Tanto el selenio orgánico como las formas inorgánicas, son transportadas en el plasma ligadas a albúmina o a lipoproteínas, principalmente a la fracción LDL, siendo recaptadas por el hígado y los eritrocitos, donde tendrá lugar su metabolización.

Tal y como veremos más detalladamente en el próximo subapartado, las dos formas de selenio (orgánica e inorgánica) son reducidas a seleniuro de hidrógeno, que es la forma biológicamente activa del selenio.

El seleniuro se distribuye a los tejidos de depósito, principalmente hígado, corazón y bazo, entrando a formar parte de un *pool* tisular o del sistema antioxidante glutatión peroxidasa (4). La mayor concentración de selenio en el organismo tiene el siguiente orden: riñón, hígado, páncreas, glándulas suprarrenales, bazo, corazón, pulmones y testículos (31), aunque la mayor cantidad total de selenio se halla en los músculos, aproximadamente la

mitad del contenido total (66). Además, dependiendo de la duración y la magnitud de la exposición, el selenio puede acumularse en las uñas y el cabello (31).

El selenio contenido en sangre representa alrededor del 3% del contenido total del mismo y se distribuye en plasma, eritrocitos y leucocitos. La mayor parte del selenio eritrocitario se encuentra unido a hemoglobina y una pequeña parte a la GPx (66).

### **2.2.3. Metabolismo**

Las distintas formas de selenio inorgánico presentan diferencias de acuerdo a su metabolismo. El selenito tras ser absorbido, es rápidamente captado por los eritrocitos, donde es fácilmente reducido a seleniuro de hidrógeno mediante la enzima glutatión peroxidasa. Después se une a la albúmina, que lo transporta hasta el hígado. Sin embargo, el selenato necesita unas condiciones más enérgicas para ser reducido, teniendo que pasar en primer lugar a selenito. Así pues, el selenato es incorporado a los hepatocitos y parcialmente excretado a través de la orina. Una vez en el hígado, ambos se utilizan para sintetizar las selenoproteínas que después son liberadas al torrente sanguíneo para distribuirse por los distintos órganos (67). En un estudio realizado en ratas se observó que existe una mayor eficiencia en el empleo del selenito por parte del organismo, como resultado de que el selenato es parcialmente excretado en la orina (68).

Por otro lado, los compuestos orgánicos de selenio se transforman a seleniuro a través de rutas más complejas que las anteriormente mencionadas. La mayoría de aminoácidos se reducen a seleniuro a través

de la ruptura del enlace carbono-selenio mediada por la acción de liasas. La seleniocisteína produce seleniuro directamente a través de la  $\beta$ -liasa. Por medio de esta misma enzima, la selenometilselenocisteína y la  $\gamma$ -glutamilselenometilselenocisteína pueden transformarse en metilselenol y a partir de ahí ser convertidas a seleniuro de hidrógeno o ser excretadas.

La selenometionina puede transformarse en selenocisteína a través de la vía de la trans-selenización, siendo ésta similar a la ruta de la trans-sulfuración en la que la metionina se convierte en cisteína (67).

Una vez el seleniuro de hidrógeno es transportado al hígado, puede ser excretado a través de la orina en su forma metilada o bien incorporado a las proteínas después de ser transformado en seleno-fosfato y selenocisteinil-ARN<sub>t</sub> de acuerdo con el codón de codificación de selenocisteína (UGA).

Aunque la selenocisteína es incorporada a las selenoproteínas a través del codón específico UGA, la selenometionina no tiene un codón específico y se incorpora a las proteínas a través del mismo codón que la metionina (AUG), ya que el <sup>Met</sup>ARN<sub>t</sub> no es capaz de distinguir entre ambas, y forma así las llamadas selenoproteínas (67). En consecuencia, el selenio está presente principalmente en el organismo a través de enlaces covalentes carbono-selenio, particularmente en la selenoproteína P (la principal selenoproteína presente en plasma) y en selenoenzimas, tales como la glutatión peroxidasa, la tioredoxina reductasa y la yodotrina iodinasa, constituyendo las selenoproteínas fisiológicamente más importantes (31).

#### **2.2.4. Excreción y eliminación**

Una vez metabolizado, el selenio se excreta a través de la orina, las heces, el sudor y el aire expirado, aunque las principales vías de eliminación de selenio son la urinaria y la fecal. Sin embargo, la proporción excretada a través de cada ruta depende de varios factores, entre los que se incluye el nivel de exposición, el tiempo desde la exposición y el nivel de ejercicio. Las mujeres lactantes y los sujetos con déficit de selenio tienen la excreción de selenio en orina disminuida. En los casos en que existe una alta exposición al selenio, la excreción del mismo en aire expirado se vuelve más significativa (31). En cualquier caso, la excreción de selenio sucede tras la metilación del mismo (67). Los metabolitos del selenio se excretan en forma de selenoazúcares (1 $\beta$ -selenometil-N-acetilgalactosamina). Ante niveles excesivos del mismo, también puede excretarse en forma de trimetilselenonio, e incluso en estos casos, se ha llegado a excretar en forma de dimetilseleniuro a través de su exhalación en el aliento (69).

### **2.3. ROL BIOLÓGICO Y SELENOPROTEÍNAS**

Ya en la década de los años 1950, Schwarz y Foltz demostraron que el selenio tiene una función antioxidante, debido a la reducción de la necrosis hepática existente en ratas deficitarias en vitamina E (2). Sin embargo, no fue hasta el año 1973, cuando se comprobó la función reductora de la especie selenocistina presente en la enzima GPx (70). Desde entonces, se han realizado muchos estudios en humanos con el fin de identificar las funciones del selenio en el organismo (32,35,52,71,72).

Actualmente, se han identificado 25 selenoproteínas. (2,8). A continuación, se describen brevemente las funciones esenciales de las selenoproteínas mejor caracterizadas hasta el momento.

### **2.3.1. Enzimas selenodependientes**

#### **2.3.1.1. Glutation peroxidasa**

Las glutathionas peroxidasa fueron las primeras selenoproteínas descubiertas. El papel fisiológico principal de las enzimas GPx es antioxidante, protegiendo a las células de las especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante la oxidación del glutatión reducido a glutatión oxidado. De esta forma mantiene unos niveles bajos de peróxido de hidrógeno en el interior de las células.

Actualmente se han descrito 4 isoformas de GPx en los seres humanos:

GPx1 (clásica o citosólica) está presente en el citosol de las células, principalmente en hígado, riñón y eritrocitos, donde funciona como antioxidante debido a que reduce directamente el peróxido de hidrógeno (73). También puede actuar como almacén de selenio, ya que contiene 4 residuos de selenocisteína en una estructura tetramérica.

GPx2, también conocida como glutatión peroxidasa gastrointestinal debido a que protege el tracto gastrointestinal de los mamíferos de la toxicidad de los hidroperóxidos lipídicos ingeridos.

GPx3 o extracelular es otra selenoproteína con potencial antioxidante que, tras la selenoproteína P, es la selenoproteína más abundante en el plasma



sanguíneo. Se trata de uno de los biomarcadores más empleados para determinar el estatus del selenio en seres humanos (74).

GPx4 (fosfolípido peroxidasa) es la responsable directa de la destrucción reductora de los hidroperóxidos lipídicos (2). Se encuentra en la pieza media del flagelo de los espermatozoides, protegiéndolos contra la oxidación y siendo esencial para su movilidad (8).

#### **2.3.1.2. Tiorredoxina reductasa**

La tiorredoxina reductasa (TR) es una selenocisteína que cataliza la reducción dependiente de nicotiamida-adenina dinucleotido fosfato hidrogenado (NADPH) de la tiorredoxina, y por tanto juega un papel regulador en su actividad metabólica. El descubrimiento de esta enzima extiende el papel del selenio a la regulación de procesos redox-dependientes. La tiorredoxina estimula la proliferación de células normales y tumorales, por lo que en éstas se encuentra en concentraciones elevadas. Una mayor actividad de TR podría desempeñar un papel importante en la prevención de algunos tipos de cáncer (2).

#### **2.3.1.3. Yodotrina yodinasas**

Una de sus principales funciones es la catalizar la deyodonización de la T4 para formar la T3, ya que ésta es la hormona biológicamente activa (7). Existen tres tipos de yodinasas que funcionan en tejidos específicos, tales como el hígado o el cerebro, para mantener la homeostasis de las hormonas tiroideas en los distintos órganos y en el plasma (2).

#### **3.3.1.4. Selenofosfato sintetasa SP2**

Esta enzima fue caracterizada por primera vez en bacterias (75) y una de sus principales funciones es mediar la incorporación de la selenocisteína a selenoproteínas funcionales, por lo que es esencial en la síntesis de nuevas selenoproteínas (2).

### **2.3.2. Selenoproteínas**

#### **2.3.2.1. Selenoproteína P**

Es la selenoproteína mayoritaria en plasma, ya que aproximadamente el 60% del selenio plasmático es incorporado a la selenoproteína P (SEPP1). La GPx3 y la selenoproteína P contienen el 90% del selenio plasmático y ambos pueden servir como una proteína de transporte para el selenio (2). También actúa como antioxidante, protegiendo las células del endotelio de moléculas oxidantes (76). Además, es un buen indicador del estatus del selenio en el organismo humano (8).

#### **2.3.2.2. Selenoproteína W**

Es una selenoproteína de la que se piensa que podría tener propiedades antioxidantes en el músculo cardíaco y esquelético, tal y como sugieren ciertos estudios realizados en animales (77).

### **2.3.2.3. Selenoproteína de la cápsula espermática**

Existe cierta controversia sobre si se trata de una selenoproteína independiente o de una variedad de la GPx4. Se encuentra en la cápsula mitocondrial de los espermatozoides y su función se relaciona con la fertilidad, ya que su déficit produce esterilidad por falta de movilidad espermática (2).

## **2.4. EFECTOS SOBRE LA SALUD**

La participación del selenio en importantes funciones biológicas hace que sea de gran relevancia la ingesta adecuada del mismo para un correcto funcionamiento del organismo. El déficit de selenio puede producir una disminución en la expresión de las selenoproteínas, afectando así a los procesos biológicos en los que está involucrado.

Sin embargo, el selenio es tóxico en humanos cuando la exposición se prolonga a dosis altas.

### **2.4.1. Deficiencia de selenio**

#### **2.4.1.1. Enfermedad de Keshan**

La deficiencia de selenio puede originar, entre otras patologías, la enfermedad de Keshan (KD). Ésta es una cardiomiopatía endémica observada en zonas selenodeficientes de China. Sus principales características clínicas son los episodios agudos o crónicos de la enfermedad cardíaca, caracterizados por shock cardiogénico y/o

insuficiencia cardíaca congestiva. Los principales cambios patológicos son la necrosis miocárdica multifocal y el remplazo fibroso.

La KD afecta principalmente a niños y mujeres en edad fértil, inicialmente se pensó que esto podía ser debido a sus requerimientos fisiológicos particulares (78). Sin embargo, el único motivo para la incidencia de esta enfermedad no es sólo la deficiencia de selenio, ya que de ser así estaría más extendida, por lo que existen otros cofactores responsables de la misma. Se cree que una mutación en el virus Coxsackie podrían explicar el desarrollo de la KD, aunque actualmente, su etiología sigue siendo desconcertante (79).

#### **2.4.1.2. Enfermedad de Kashin-Beck**

La enfermedad de Kashin-Beck es una osteoartropatía degenerativa endémica observada en regiones rurales de China, Tíbet y Siberia asociada con deficiencia severa de selenio (5). Afecta a huesos y cartílagos, produciendo una malformación en ellos que causa atrofia y necrosis. En casos avanzados puede producir ampliación de las articulaciones y deformidad de las extremidades (78). Esta patología aparece durante la infancia o la pubertad y progresa hasta que cesa el crecimiento del individuo. Sin embargo, al igual que en el caso de la KD, el déficit de selenio no es el único motivo de su incidencia. En este caso se cree que los cofactores responsables de la misma podrían ser la deficiencia de yodo y la presencia de micotoxinas conjuntamente con compuestos de descomposición del suelo como el ácido fúlvico (52).

### **2.4.1.3. Función inmune**

El selenio es un importante factor para disponer de una respuesta inmune saludable, ya que numerosos estudios sugieren que la deficiencia del mismo está asociada a problemas en el sistema inmune. Sin embargo, los mecanismos de su requerimiento actualmente no están del todo clarificados (80). Los efectos de la deficiencia del selenio incluyen recuentos reducidos de células T y deterioro en la proliferación y respuesta de los linfocitos. Estos procesos se pueden mejorar mediante la suplementación con selenio (2,8). Por ejemplo, ésta parece promover la diferenciación de células T CD4+ en T-helper-1 en lugar de en células T-helper-2 (81), esto resulta consistente con estudios que muestran un beneficio en la suplementación con selenio en pacientes con asma alérgica (82) .

Entre las personas infectadas por el VIH que no reciben terapia con antiretrovirales, los estudios observacionales han mostrado que concentraciones bajas o deficientes en selenio se han asociado con recuentos bajos de células T CD4+, produciendo una mayor progresión de la enfermedad, así como una mayor mortalidad. Así mismo, la deficiencia de selenio es común en individuos infectados por el VIH. Se ha demostrado que la suplementación con selenio reduce significativamente la tasa de declive de células T CD4+ en pacientes con VIH (83).

El sistema humoral también se ve afectado por la deficiencia de selenio, ya que existen estudios realizados en seres humanos y animales que demuestran una disminución en los títulos de IgG, IgM e IgA (80) .

#### **2.4.1.4. Cáncer**

El rol que desempeña el selenio en el cáncer es quizá el que genera mayor interés debido a la necesidad de tratamientos que lo prevengan o palien. Sin embargo, el papel del selenio en el mismo ha generado cierta polémica. Se ha observado que la deficiencia del selenio produce cierta susceptibilidad a padecer cáncer, así como que su suplementación reduce tanto dicha susceptibilidad como la mortalidad asociada al mismo. Ciertos estudios prospectivos han proporcionado evidencia de los efectos beneficiosos de la suplementación con selenio en cuanto al riesgo de cáncer de pulmón, vejiga, colorrectal, de hígado, esófago, gástrico, de tiroides, de próstata y de mama (8,84). Sin embargo, otros estudios muestran que la suplementación con selenio en individuos que ya presentan niveles adecuados del mismo produce un aumento del riesgo de padecer cáncer, como por ejemplo en el caso de cáncer de piel (11).

El selenio también parece tener un efecto protector en personas infectadas por el virus de la hepatitis (B o C) en contra de la progresión de la afección a cáncer de hígado (85).

#### **2.4.1.5. Enfermedad cardiovascular**

Los posibles beneficios cardiovasculares del selenio son apoyados por la evidencia de que las selenoproteínas previenen la oxidación lipídica, inhiben la agregación plaquetaria y reducen la inflamación (8). Sin embargo, algunos ensayos no han demostrado un efecto protector del selenio en la enfermedad cardiovascular (13), aunque un meta análisis de 25 estudios observacionales mostró una asociación inversa entre los niveles de selenio

y el riesgo de cardiopatía, sobre todo en poblaciones deficitarias de selenio (86). No obstante, se han relacionado elevadas concentraciones de selenio con un alto contenido de colesterol (12,29,87,88). Mientras que algunos estudios realizados en EE.UU. en población con niveles adecuados de selenio mostraron que la suplementación con el mismo no proporcionó beneficios en este tipo de enfermedad (89). Estos resultados tan contradictorios indicarían una asociación en forma de U entre el selenio y la enfermedad cardiovascular, ya que, en función del estatus del selenio de los individuos, la suplementación podría ser o no beneficiosa, y a partir de un valor umbral para el cual la actividad de las selenoproteínas ya estaría optimizada, el aporte extra de este elemento dejaría de causar beneficios (8).

#### **2.4.1.6. Fertilidad y reproducción**

En cuanto al sistema reproductor, unos niveles adecuados de selenio en los testículos son necesarios para la espermatogénesis, ya que su deficiencia o exceso produce infertilidad y una pobre calidad seminal (90). Así pues, el selenio actúa en la célula de Leyding contribuyendo a la secreción de testosterona (16). La suplementación con 200 µg Se/día de varones infértiles mostró una mejora del 52,6% en las características de los espermatozoides y aumentó un 10,8% su fertilidad.

La información sobre selenio y fertilidad en mujeres es escasa, sin embargo estudios en animales concluyen que el selenio no tiene efecto en la reproducción femenina. Sin embargo, en humanos se ha descrito una

significante reducción de selenio en el fluido folicular de mujeres con infertilidad inexplicable (91).

#### **2.4.1.7. Efectos neurológicos**

El selenio juega un papel importante en el cerebro; por ello durante situaciones deficitarias, el selenio cerebral se mantiene a expensas de otros órganos mientras que la carencia de selenio provoca lesiones irreversibles en el cerebro. Existe evidencia de que este elemento juega un papel importante en las convulsiones, la coordinación, la enfermedad del Parkinson y el deterioro cognitivo. Se han observado niveles séricos de selenio inferiores en niños y adultos con convulsiones epilépticas y en niños con convulsiones febriles (8). En algunos estudios, la suplementación con selenio ha demostrado ser beneficiosa en la epilepsia debido a que reduce los ataques epilépticos en niños (85).

#### **2.4.1.8. Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus (DM) también se ha relacionado con la alteración en la homeostasis del selenio (92). Esta enfermedad es un estado de estrés oxidativo en la que existe un desequilibrio entre la formación y la eliminación insuficiente de ROS (93). Debido a las propiedades antioxidantes del selenio, se han llevado a cabo hipótesis que defienden el papel del mismo en la prevención de la DM. Se ha encontrado que el selenato tiene propiedades insulinomiméticas en modelos animales (94) . Sin embargo, otros estudios han encontrado que algunos compuestos de selenio, tales como el selenito o el metilselenol, pueden inducir estrés oxidativo (95). La relación inversa encontrada entre el selenio y la incidencia de diabetes



podría justificarse por un efecto de la inflamación asociada a la enfermedad; una respuesta inflamatoria sistémica produce citocinas que inhiben la expresión de la SEPP1 reduciendo el selenio en plasma. La relación directa encontrada entre el selenio y la DM podría explicarse debido a que la SEPP1 actúa como modulador negativo de insulina; inhibe la ráfaga de ROS inducida por la misma contribuyendo a la resistencia a la insulina mediante la inactivación de la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato, un regulador positivo de la síntesis y secreción de insulina en los islotes pancreáticos de las células  $\beta$  (8).

#### **2.4.1.9. Respuesta inflamatoria y sepsis**

La administración de selenio se ha asociado con efectos beneficiosos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y sepsis. Existen estudios que han demostrado que los pacientes con SRIS o shock séptico presentan una disminución del 40% en el selenio plasmático y del 70% en la SEPP1 plasmática. Dos metaanálisis hallaron que la mortalidad en dichos pacientes tiende a disminuir cuando éstos son infundidos con altas dosis de selenito de sodio (8).

#### **2.4.1.10. Función tiroidea y enfermedad tiroidea autoinmune**

Las asociaciones entre el déficit de selenio, las alteraciones en la función inmune y la inflamación han conllevado a realizar estudios en humanos para examinar si los suplementos de selenio pueden modificar la producción de anticuerpos en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica. Se han realizado ensayos con suplementos de 200  $\mu\text{g}$  de selenito diarios, encontrándose que se producen descensos en los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea

(anti-TPO), acompañados en algunos pacientes de una mejora en la ecogenicidad ultrasónica del tiroides. El mecanismo por el cual el selenio ejerce efectos en la producción de anticuerpos anti-TPO es debido a la capacidad de que altas dosis de selenio pueden modificar la respuesta inmune e inflamatoria. Respecto a la enfermedad de Graves (enfermedad autoinmune que produce hipertiroidismo), existen estudios que sugieren que suplementos de selenio disminuyen el título de anticuerpos anti-receptores de TSH en estos pacientes (96).

#### **2.4.2. Intoxicación por selenio**

El posible papel tóxico del selenio se conoce desde hace más de 50 años. A lo largo de la historia se han descrito síntomas de toxicidad en animales y humanos que vivían en áreas en las que el suelo era rico en selenio. En ganado y caballos se ha descrito la enfermedad alcalina, este síndrome se caracteriza por la presencia de concentraciones elevadas de selenio mantenidas y sus principales características son la pérdida de pelo, la deformación y el desprendimiento de las pezuñas y la erosión con pérdida de vitalidad en las articulaciones de los huesos largos (97).

Entre 1961 y 1964 en Enshi, en la provincia china de Hubei, casi la mitad de la población fue afectada por un brote de enfermedad, en el que los síntomas más notables y frecuentes fueron la pérdida de las uñas y el cabello. Posteriormente esta condición se diagnosticó como selenosis severa atribuida a suelos con alto contenido en selenio (98).

Los niveles de exposición que producen el desarrollo de la selenosis son difíciles de establecer. La toxicidad del selenio depende de factores como

la forma química, la duración de la misma, la dosis, la combinación con otros componentes de la dieta y, posiblemente, la interacción con el genotipo (7,31,98).

La selenosis (toxicidad crónica por selenio) se caracteriza por la fragilidad y pérdida de pelo y uñas. Otros síntomas son las náuseas y vómitos, diarrea, fatiga y lesiones en la piel.

Los primeros síntomas por intoxicación aguda incluyen hipotensión y taquicardia (53). Otros síntomas son las náuseas y vómitos, diarrea, aliento a ajo, pérdida de pelo, cambios ungueales, acidosis metabólica, irritabilidad, fatiga y neuropatía periférica (97).

Respecto al tratamiento por envenenamiento, cabe destacar que no se recomienda la quelación, ya que los estudios en animales sugieren que ésta puede aumentar la toxicidad en lugar de reducirla (53).

#### **2.4.2.1. Mecanismos de toxicidad**

Los mecanismos de toxicidad del selenio no están claramente definidos. Uno de los mecanismos sugeridos es que el selenio induce estrés oxidativo debido a que ciertas formas químicas del mismo pueden reaccionar con tioles en los tejidos produciendo ROS. Por ejemplo, el selenito puede reaccionar endógenamente con la GPx en las células o extracelularmente causando toxicidad por la formación de superóxido y selenio elemental. Otro de los mecanismos sugeridos incluye la sustitución del azufre por selenio en ciertas proteínas presentes en piel, uñas y cabello, incluyendo los puentes disulfuro que proporcionan estructura terciaria y la función de las proteínas (31,98).

## **2.5. INTERACCIÓN DEL SELENIO CON OTROS ELEMENTOS TRAZA**

Algunos elementos, si bien presentes en pequeñas cantidades en el organismo, son nutrientes esenciales. Realizan funciones esenciales para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción. Una ingesta insuficiente de los mismos pueden alterar las funciones fisiológicas y celulares e incluso producir enfermedad (99).

El selenio es un elemento esencial para el ser humano, pero su absorción y biodisponibilidad podrían verse modificadas por interacciones con otros nutrientes de la dieta (4,100,101), así como por la interacción con metales pesados (59–61,100).

### **2.5.1. Zinc**

El zinc es uno de los elementos traza más importantes para el organismo humano (102). Este elemento participa en numerosas funciones estructurales y bioquímicas a nivel celular y subcelular, entre las que se incluyen funciones enzimáticas, metabolismo de ADN y ARN, síntesis proteica, expresión de genes, crecimiento y diferenciación celular e inmunidad celular.

La naturaleza ubicua del zinc en los sistemas biológicos humanos explica las consecuencias y la complejidad que supone una dieta inadecuada de zinc (103).

La absorción de zinc ocurre en el intestino delgado mediante transportadores. Las principales fuentes alimentarias de zinc son el marisco, la carne y el salvado de los cereales (104).

Existen múltiples semejanzas entre el selenio y el zinc, ya que ambos intervienen como cofactores de enzimas antioxidantes, en el correcto funcionamiento del sistema inmune y en la movilidad espermática. Sin embargo, la interacción entre ambos elementos ha sido ampliamente estudiada en animales, donde se observa cierto antagonismo entre estos dos nutrientes (105,106), pero escasamente estudiada en humanos (23).

### **2.5.2. Cobre**

El cobre es un elemento traza esencial para el ser humano debido a que interviene como cofactor de diversas enzimas y participa en la expresión genética de genes diana o esenciales para la vida (107). Interviene en el transporte de electrones, sistema inmune, formación de melanina, síntesis de colágeno, síntesis de neuropéptidos, defensas antioxidantes y metabolismo del hierro. Los alimentos más ricos en cobre son el marisco, las nueces, semillas, legumbres, el salvado de los cereales y el hígado. El 50% del cobre ingerido se absorbe en el duodeno y el resto se excreta en las heces (108).

Estudios en animales sugieren que concentraciones deficitarias de cobre pueden ocasionar descensos en los niveles de ARNm de la GPx (109). Sin embargo, existen escasos estudios que investiguen el efecto que podría producir el cobre en el metabolismo del selenio en humanos.

### **2.5.3. Hierro**

El hierro es un micronutriente esencial que interviene en numeros procesos bioquímicos y fisiológicos y su deficiencia o exceso se relaciona con diversas enfermedades.

Las principales funciones biológicas que posee el hierro se basan en sus propiedades oxidoreductoras. Su participación en procesos bioquímicos la realiza a través de su asociación con proteínas, muchas de las cuales poseen actividad enzimática. Entre las mismas se encuentran aquéllas que contienen hierro en su estructura como: la hemoglobina y la mioglobina; enzimas que contienen hierro ligado a azufre; enzimas que contienen hierro bajo la forma de hemo y enzimas que contienen hierro pero no bajo la forma hemo, ni asociada al azufre.

La principal función biológica que posee el hierro es el transporte y almacenamiento de oxígeno a través de la hemoglobina. Además, interviene en el metabolismo muscular y formando parte del sitio activo de los citocromos (110).

Estudios realizados en ratones muestran que la deficiencia de selenio puede ocasionar la sobreexpresión de la enzima hemooxigenasa I, produciéndose la eliminación del hierro intracelular (111). Así mismo, otros estudios sugieren que el selenio puede interferir en el desarrollo de anemia debido a que el daño eritrocitario es consecuencia de un aumento de estrés oxidativo (112).



### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **1. HIPÓTESIS**

En España no existen estudios poblacionales que hayan medido la concentración de selenio en suero. El estatus del selenio en Europa es generalmente bajo y existen muy pocos datos en relación a la asociación entre los bajos niveles de selenio y los factores de riesgo cardiovascular en población general. Sin embargo, existen algunos estudios realizados en zonas deficitarias de selenio en los que los niveles del mismo muestran una asociación inversa entre los niveles de selenio y el riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, en algunos países donde las concentraciones de selenio son elevadas, como EE.UU. y Japón, el aumento de los niveles de selenio ha sido asociado con mayor prevalencia de diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, sugiriéndose una asociación positiva de las concentraciones séricas elevadas de selenio con los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol.

Nuestra población de estudio también podría tener unas concentraciones de selenio de moderadas a bajas, por lo que no cabría esperar una asociación de la concentración de selenio en suero con el perfil lipídico ni con la glucosa, tanto en población adulta como infantil.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la concentración sérica de selenio en población adulta e infantil española y su relación con factores asociados.

## **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir la concentración de selenio en suero en la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.
2. Describir la concentración de selenio en suero en niños de 0 a 18 años, atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos.
3. Describir la asociación de las concentraciones de selenio en suero con variables sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones.
4. Explorar la asociación de las concentraciones de selenio con otros elementos traza esenciales: hierro, zinc y cobre.
5. Describir la asociación de las concentraciones de selenio en suero con las concentraciones de lípidos en suero (HDL-colesterol, triglicéridos, LDL-colesterol y colesterol total).
6. Describir la asociación de las concentraciones de selenio en suero con las concentraciones de glucosa en suero.
7. Describir la asociación de las concentraciones de selenio en suero con el índice de masa corporal.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal.

## **2. UNIVERSO**

Población laboral hospitalaria de la Comunidad de Madrid y población infantil perteneciente al Sector Centro de la Comunidad de Madrid.

## **3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

La población laboral del Hospital Clínico San Carlos de Madrid era de 5958 empleados, de los cuales un 26% eran hombres y un 74% mujeres.

La población infantil estaba formada por niños de 0 a 18 años de edad, de ambos sexos, pertenecientes al Sector Centro de la Comunidad de Madrid.

## **4. TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral en el estudio previo realizado sobre las concentraciones de plomo y mercurio en la población laboral del Hospital Clínico San Carlos fue de 375 personas (113).

Se calculó para la población laboral hospitalaria la precisión del estimador de selenio para un nivel de confianza del 95% en base a una desviación estándar de 11,71 µg/L. Se obtuvo una precisión del 1,185 %.

La población infantil estaba formada por 162 niños de ambos sexos de entre 0 y 18 años de edad que sus padres o tutores autorizaron a participar en el estudio.

Se calculó para la población infantil la precisión del estimador de selenio para un nivel de confianza del 95% en base a una desviación estándar de 13,87 µg/L. Se obtuvo una precisión del 2,177 %.

## **5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se han incluido en el estudio todos los empleados del Hospital Clínico San Carlos que voluntariamente han querido participar en el estudio y firmar el consentimiento informado previamente, así como todos los niños de 0 a 18 años de edad, de ambos sexos, atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos con aceptación a participar en el estudio por parte de los padres o tutores. No se ha considerado ningún criterio de exclusión.

## **6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se envió a todos los empleados una circular con la nómina de diciembre de 2007, en la que se les invitaba a participar en el estudio y se explicaban las características del mismo (Anexo I). En la circular aparecía el número de teléfono de la Unidad de Elementos Traza para pedir cita para la extracción de sangre en la Unidad. Además, se publicitó el estudio mediante carteles en los puntos de información del hospital (Anexo II). Todos los participantes

firmaron el consentimiento informado (Anexo III) previamente a la realización del estudio.

Se realizó un muestreo consecutivo en el que se incluyeron a los niños que acudieron a consulta ambulatoria de pediatría y cumplían los criterios de inclusión y precisasen un análisis con toma de muestras sanguíneas, hasta completar un número entre 150 y 200 niños, a fin de conseguir cifras estables en la media obtenida, que superen aleatoriedades de muestreo y permitan una comparación robusta. Todos los padres o tutores de los participantes firmaron el consentimiento informado (Anexo IV) previamente a la realización del estudio.

## **7. PERIODO DE ESTUDIO**

En el caso de los empleados, la extracción de sangre y la administración de encuestas se llevaron a cabo entre el 1 de enero de 2008 y el 20 de marzo de 2008. Entre septiembre y noviembre de 2007 se elaboró el cuestionario PESA®(Anexo V) y posteriormente se registró en el registro de la Propiedad Intelectual (114).

En las primeras semanas del mes de diciembre se realizaron los trabajos de preparación y planificación de las citas para la extracción de sangre y administración de cuestionarios.

La información de las variables sociodemográficas de los niños fue recogida mediante el cuestionario EPLINFA® (Anexo VI) que fue cumplimentado por el pediatra en el transcurso de la consulta clínica entre el 20 de mayo de



2010 y el 25 de enero de 2013. Posteriormente el cuestionario se registró en el registro de la Propiedad Intelectual (115).

## **8. VARIABLES**

### **8.1. POBLACIÓN ADULTA**

Variables dependientes:

1. Concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ): variable continua

Variables independientes:

2. Variables sociodemográficas: edad, sexo, lugar de residencia, nacionalidad, estado civil, nivel de estudios, categoría profesional.
3. Hábitos de vida: consumo de alcohol, tabaco, suplementos de calcio y realización de ejercicio.
4. Antecedentes personales: embarazo, menopausia, hipertensión arterial.
5. Concentraciones en suero de zinc ( $\mu\text{g/dL}$ ), cobre ( $\mu\text{g/dL}$ ), hierro ( $\mu\text{g/dL}$ ), ferritina ( $\text{ng/mL}$ ), hemoglobina ( $\text{g/dL}$ ), ácido úrico ( $\text{mg/dL}$ ), colesterol total ( $\text{mg/dL}$ ), LDL-colesterol ( $\text{mg/dL}$ ), HDL-colesterol ( $\text{mg/dL}$ ) y triglicéridos ( $\text{mg/dL}$ ). Variable continua.

## **8.2. POBLACIÓN INFANTIL**

Variables dependientes:

1. Concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ): variable continua

Variables independientes:

1. Variables sociodemográficas de los niños y/o sus padres (y/o tutores): edad, sexo, nacionalidad, nivel de estudios.
2. Hábitos de vida de los niños y/o sus padres (y/o tutores): tabaco, suplementos alimenticios.
3. Concentraciones en suero de zinc ( $\mu\text{g/dL}$ ), cobre ( $\mu\text{g/dL}$ ), hierro ( $\mu\text{g/dL}$ ), ferritina ( $\text{ng/mL}$ ), hemoglobina ( $\text{g/dL}$ ), colesterol total ( $\text{mg/dL}$ ). Variable continua.

## **9. RECOGIDA DE DATOS**

### **9.1. CUESTIONARIOS**

A los adultos participantes se les administró el cuestionario estandarizado PESA®. El cuestionario recoge los datos de las variables independientes estudiadas.

El cuestionario fue administrado, pero se facilitaron previamente unas instrucciones para rellenarlo y se supervisó la cumplimentación del mismo en el momento de entrega en todos los casos.

La información de las variables sociodemográficas y ambientales de los niños y sus padres y/o tutores fueron recogidas mediante el cuestionario EPLINFA® que fue cumplimentado por el pediatra en el transcurso de la consulta clínica.

#### **9.1.1. Codificación y tabulación**

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo.

- Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1= sí, 2= no.
- Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1.
- Las variables cuantitativas en su valor numérico.

Se adscribieron los valores numéricos marginales a cada categoría de respuesta en el protocolo.

## A. Cuestionario PESA®

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE HÁBITOS DE VIDA

Cuestionario estandarizado adaptado del protocolo Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Project del estudio MONICA Management Centre Cardiovascular Disease Unit World Health Organization (OMS-MONICA) para variables demográficas y de hábitos de vida:

#### - Sociodemográficas

**Edad.** Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).

**Sexo.** Variable cualitativa. 1= hombre, 2= mujer.

**Menopausia.** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

**Embarazo.** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

**Hipertensión arterial.** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

**Estado civil.** Variable cualitativa. 1= soltero, 2= casado o en pareja, 3= viudo, 4= separado o divorciado.

**Población y provincia de nacimiento.** Se especifica literalmente el lugar de nacimiento.

**Lugar de residencia actual.** Variable cualitativa. 1= centro ciudad, 2= barrio residencial, 3= hábitat rural.

**Educación.** Variable cualitativa. 1= sin estudios, 2= primarios, 3= secundarios, 4= formación profesional/módulos, 5= universitarios.

**Categoría profesional.** Variable cualitativa. 1= Directivos/ Médicos/ Gestión, 2= Enfermería/ Trabajador Social, 3= Administrativos, 4= Técnicos, 5=Trabajadores Manuales cualificados, 6= Trabajadores Manuales no cualificados, 7= Otros.

- *Hábitos de vida*

#### Alcohol

**Consumo de alguna bebida alcohólica.** Variable cualitativa- 1= sí, 2= no.

**Frecuencia de la ingesta.** Variable cualitativa. 1= a diario, 2= 3-4 veces/semana, 3= 1- 2 veces por semana, 4= ocasionalmente.

**Cantidad/día.** Variable cuantitativa.

#### Tabaco

**Fumador.** Variable cualitativa. 1=sí, 2= no.

**Cantidad/día.** Variable cuantitativa.

**Edad de inicio de fumar.** Variable cuantitativa.

**Edad de finalización de fumar.** Variable cuantitativa.

**Fumador de algún conviviente en lugares comunes.** Variables cualitativas. 1= sí, 2= no.

**Fumador de algún compañero de trabajo en lugares comunes.** Variables cualitativas. 1= sí, 2= no.

### Consumo de calcio

Ingesta de suplementos de calcio. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Gramos de calcio a la semana. Variable cuantitativa.

La valoración de la ingesta de calcio de la población estudiada se realiza con el apartado de consumo de calcio sustraído del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) diseñado y validado en España (116). Este cuestionario está articulado en tres ejes: lista de alimentos, sistematización de frecuencias de consumo en unidades de tiempo, y porción o ración estándar establecida como punto de referencia para cada alimento. De los datos obtenidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de los alimentos adaptado se obtienen las frecuencias de consumo en gramos de los alimentos en cuestión. Mediante un programa diseñado ad hoc que combina los datos del cuestionario de frecuencia de consumo, los nutrientes de los alimentos contenidos en CFCA obtenidos en las tablas de composición de los alimentos y un factor de conversión que convierte la ración comestible contenida en las tablas de composición de alimentos en la ración realmente consumida por el sujeto estudiado, se obtienen tanto las cantidades de alimentos consumidas en/día como la cantidad energética consumida y los nutrientes (macronutrientes, micronutrientes) ingeridos al día en sus unidades correspondientes. Se dispone así de una base que contiene la frecuencia al día del consumo de los nutrientes estudiados de cada uno de los individuos a los que se les administró el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, permitiendo la estimación de nutrientes y de la ingesta calórica total,

información necesaria para la correcta interpretación del efecto de los nutrientes bajo consideración.

Los *items* sobre el consumo de productos lácteos se refieren a su ingesta habitual.

### Ejercicio

Lugar de la práctica del ejercicio físico. Variable cualitativa. 1= al aire libre, 2= bajo techo, 3= ambas.

## **B. Cuestionario EPLINFA®**

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE HÁBITOS DE VIDA

**Edad.** Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).

**Sexo.** Variable cualitativa. 1= hombre, 2= mujer.

**Educación.** Variable cualitativa. 1= sin estudios, 2= primarios y/o formación profesional/módulos de primer grado, 3= secundarios y/o formación profesional/módulos de segundo grado, 4= universitarios.

**Nacionalidad.** Variable cualitativa. 1= española, 2= extranjera.

**Fumador.** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

**Suplementos alimenticios.** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

## **9.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS**

La extracción sanguínea para la determinación de los parámetros hematológicos se realizó en un tubo Beckton Dickinson con EDTA K<sub>2</sub> (BD Vacutainer®K<sub>2</sub>E 5.4 mg, REF 368856).

La determinación de hemoglobina y demás parámetros se llevó a cabo en un equipo Beckman Coulter LH 750.

## **9.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

La extracción sanguínea para la determinación de los parámetros bioquímicos se realizó en un tubo Beckton Dickinson con gel (BD Vacutainer® SST™ Advance, REF 367955, 5.0 mL).

La determinación de ácido úrico, triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol en suero se llevó a cabo en un equipo Olympus AU5400, por colorimetría enzimática. La determinación de LDL-colesterol se obtuvo aplicando la fórmula de Friedewald.

La ferritina sérica se determinó por nefelometría en un equipo BN II de Dade Behring.



#### **9.4. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA**

La extracción sanguínea se realizó en ayunas a primera hora de la mañana con método desechable obteniéndose un tubo de sangre sin aditivos ni gel para la determinación de zinc, cobre, y selenio, especial para elementos traza de Beckton Dickinson (BD Vacutainer® Trace Element Serum, REF 36838, 6mL) y un tubo de sangre con gel (BD Vacutainer® SST™ Advance, REF 367955, 5.0mL) para la determinación de hierro.

La concentración de selenio en suero se midió por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS) con sistema de corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones de horno con plataforma y temperatura estabilizada(STPF) en el espectrómetro AAnalyst800 de Perkin-Elmer.

Las concentraciones de cobre y zinc en suero se midieron en un espectrómetro AAnalyst 200 de Perkin-Elmer mediante la técnica de absorción atómica con atomización por llama.

La concentración de hierro en suero se determinó por colorimetría en un equipo Olympus AU 5400.

## **9.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se solicitó la firma del consentimiento informado previo a la realización del estudio (Anexos III y IV). Se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (117). Se solicitó la autorización del Comité de Ética, del Comité de Investigación y de la Dirección del Hospital (Códigos internos: E-07/337, 11 de Diciembre de 2007 y 10/183-E, 11 de Mayo de 2010).

## **10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS**

La espectroscopía de absorción atómica se basa en la medición de radiación electromagnética absorbida por átomos al pasar de un estado de energía a otro. La absorción de radiación en las regiones UV y VIS suponen la excitación de los electrones de la capa de valencia, no obstante, se ha de atomizar previamente las especies constituyentes para descomponerlas y convertirlas en partículas gaseosas elementales. La cantidad de radiación absorbida aumenta con el número de átomos del elemento presentes en el camino óptico. La relación cuantitativa entre la absorbancia y la concentración viene descrita por la ley de Lambert-Beer. Por ello se pueden preparar diferentes estándares de concentración conocida y midiendo su absorbancia en las mismas condiciones realizar una curva de calibración que permite cuantificar el contenido de analito presente en una muestra.

## 10.1. DETERMINACIÓN DE SELENIO

La determinación de selenio en suero se ha realizado por espectroscopía de absorción atómica con atomización electrotérmica, corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones STPF.

El horno de plataforma con temperatura estabilizada (STPF) es un concepto que hace uso correcto de la instrumentación existente para maximizar la señal del analito y minimizar las interferencias. Este concepto fue propuesto por W. Slavin, D. Mannin y G. Carnrick e incluye las siguientes condiciones:

### *1. Electrónica rápida.*

Debido a la rapidez con que se producen las señales del horno se requiere una electrónica digital rápida para seguir los perfiles de las absorbancias.

### *2. Integración de señal.*

La velocidad de vaporización de un analito depende a menudo de la matriz. Así, cuando la matriz de los estándares y de las muestras difiere, las absorbancias de altura de pico pueden ser diferentes. El empleo de absorbancia integrada ayuda a corregir las diferentes velocidades de vaporización.

### 3. *Exacta corrección de fondo (efecto Zeeman)*

La corrección de fondo es necesaria para eliminar las señales de absorción que no son debidas al analito de interés. Los dos tipos de corrección de fondo principales son la corrección por fuente continua y la corrección por efecto Zeeman. Los sistemas de corrección de fondo miden la señal de absorción de fondo y la restan de la señal de absorción total (absorción atómica+ fondo), dando una señal corregida. Cuando se somete un átomo a un campo magnético intenso, las líneas de emisión o absorción se desdoblarán en tres o más componentes polarizados. Este fenómeno se conoce como efecto Zeeman. Debido a que sólo afecta a los átomos se puede emplear para separar la absorción atómica de la señal del fondo. En el caso más simple este desdoblamiento origina tres líneas, el componente  $\pi$  es polarizado linealmente con el vector eléctrico paralelo al campo magnético y dos líneas desplazadas (componentes  $\sigma$ ) que están polarizadas circularmente, en direcciones opuestas, con los ejes de polarización paralelos al campo magnético. En los instrumentos Zeeman la diferencia entre las medidas realizadas con el campo magnético apagado y encendido da lugar a la señal de absorción atómica del analito. Esta técnica proporciona la corrección de fondo exactamente a la longitud de onda en que se mide la absorción atómica, a diferencia de la corrección de fondo por fuente continua (lámpara de Deuterio), permitiendo en muchos casos eliminar el efecto de matriz, junto con el resto de condiciones STPF.

#### *4. Calentamiento rápido del horno (200%/seg)*

La elevada velocidad de calentamiento permite una mayor estabilización térmica hasta que el elemento es volatilizado, permitiendo menores temperaturas de atomización.

#### *5. Plataforma de L'vov y tubos de grafito con recubrimiento pirolítico*

La plataforma de L'vov permite que el sistema alcance el equilibrio térmico antes de la atomización. El recubrimiento pirolítico minimiza la reacción del analito con la superficie de grafito.

#### *6. Parada de gas durante la atomización.*

La interrupción de la corriente de gas en el interior del tubo es importante para la estabilización térmica, ofreciendo una mayor sensibilidad para todos los elementos.

#### *7. Empleo de modificadores de matriz.*

Los modificadores de matriz reaccionan con el analito formando un compuesto más estable térmicamente, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización.

Todos estos parámetros están en cierta manera relacionados entre sí y se deben usar en conjunto para obtener el mayor beneficio a las condiciones STPF, que idealmente elimina las interferencias.

#### **10.1.1. Instrumentación**

Para la determinación de selenio se utilizó un espectrómetro de absorción atómica AAnalyst 800 de Perkin-Elmer con corrección de fondo Zeeman de configuración longitudinal, con automuestrador AS-800.

Se emplearon tubos de grafito con recubrimiento pirolítico de calentamiento transversal, con plataforma integrada de L'vov.

Se utilizó una lámpara de Se de descarga sin electrodos (EDL) de Perkin-Elmer con una intensidad de 290 mAmp.

#### **Condiciones instrumentales**

- Longitud de onda: 196 nm
- Rendija: 2 nm
- Lectura: área de pico
- Tiempo de integración: 5 seg
- BOC: 2 seg
- Volumen de la muestra: 20 µl

### Programa de temperaturas

Se optimizó el programa de temperaturas, variando un poco las condiciones recomendadas por el fabricante (tabla 1), adecuándolo a nuestras condiciones instrumentales y a nuestro modificador de matriz.

Observamos que era mucho más efectivo desdoblar la etapa de secado, ya que con una única etapa se producía ebullición de la muestra, con las consiguientes salpicaduras produciéndose pérdida de muestra y una disminución de la precisión analítica.

De igual modo observamos mejores resultados de precisión y exactitud desdoblando la etapa mineralización. Además, al utilizar un modificador de matriz a base de nitrato de paladio y de nitrato de magnesio se pudieron alcanzar temperaturas más elevadas que las recomendadas eliminando completamente los elementos volátiles no deseados de la matriz. Esta mezcla produce un aumento de la estabilidad térmica de las interacciones analito-modificador, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización sin que se produzca volatilización del analito antes de su determinación en la subsiguiente etapa de atomización, eliminándose de forma eficaz las interferencias de la matriz. El nitrato de magnesio produce una dispersión homogénea del paladio, lo que aumenta la difusibilidad del analito en el mismo.

La lectura se realiza en la etapa de atomización. Para finalizar añadimos una etapa de limpieza a 2400° para eliminar los posibles residuos de muestra en el tubo y una etapa extra de enfriamiento. El programa de temperaturas se esquematiza en la tabla 2.

**Tabla 1. Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de selenio**

ETAPAS	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO RAMPA (s)	TIEMPO MANTENIMIENTO (s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
1	110	1	30	250
2	130	15	30	250
3	1300	10	20	250
4	1900	0	5	0
5	2450	1	3	250

**Tabla 2. Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de selenio.**

ETAPAS	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO RAMPA (s)	TIEMPO MANTENIMIENTO (s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
Secado	80	10	30	250
Secado	130	10	30	250
Mineralización	900	15	20	250
Mineralización	1100	10	20	250
Atomización	1800	0	4	0
Limpieza	2400	1	4	250
Mantenimiento	20	1	5	250



### 10.1.2. Reactivos

Los reactivos utilizados para la determinación de selenio en suero fueron los siguientes:

- Estándar de selenio de Perkin Elmer N9300149 con una concentración 1000 µg/mL y matriz de HNO<sub>3</sub> al 2%.
- Ácido Nítrico Suprapur de Merck (65%)
- Nitrato de paladio de Perkin Elmer
- Nitrato magnésico hexahidratado de Perkin Elmer
- Triton x-100 de Sigma-Aldrich
- Agua destilada exenta de metales Versylene® Fresenius B230531

La composición del modificador de matriz es:

- 1 mL de Paladio (10 g/L de Pd (NO<sub>3</sub>) en HNO<sub>3</sub> al 15%).
- 1 mL de Nitrato de Magnesio (10 g/L de Mg(NO<sub>3</sub>) 6H<sub>2</sub>O).
- 0,2 mL de Tritón x-100.
- Agua bidestilada (c.s.p 100 mL).

### 10.1.3. Tratamiento de la muestra

Se hicieron diluciones 1:11 del blanco, estándares, controles y muestras, en cubetas de poliestireno de 2mL. Se emplearon 500 µL del modificador de matriz (Pd (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + Mg (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y 50 µL de muestra. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, las muestras se homogeneizaron perfectamente en

un agitador y en el caso de los controles siguiendo las indicaciones del fabricante.

La curva de calibración se realizó utilizando tres estándares con las siguientes concentraciones:

- Blanco de calibración
- Estándar 1: 50 µg/L
- Estándar 2: 100 µg/L
- Estándar 3: 200 µg/L

#### **10.1.4. Control de calidad analítica**

El control de la calidad analítica permite verificar el procedimiento analítico, comparar métodos y asegurar la transferibilidad de los resultados.

La matriz ha de ser similar a la de los especímenes (sangre, suero, orina...). Así mismo, las concentraciones han de comprender tanto las que estén dentro del intervalo de referencia como las que se encuentren fuera del mismo.

Para evaluar la fiabilidad analítica de los resultados se han utilizado los controles internos Seronorm Trace Elements Serum niveles I y II. Además se participó en el programa de control de calidad externo de la Universidad de Surrey (Guildford, Reino Unido) Trace Elements External Quality

Assesment Scheme (TEQAS). La evaluación externa de la calidad es un sistema por el que se comparan, retrospectivamente los resultados de diferentes laboratorios mediante un organismo externo.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se excluyen del análisis estadístico a las mujeres embarazadas debido a que el selenio es un reactante de fase aguda negativo (118) y podría influir en el análisis del resto de variables. No obstante, para evaluar el estatus del selenio en el propio embarazo, las mujeres embarazadas sí se tienen en cuenta en el análisis estadístico.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0.

### **11.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumen con su media junto a la desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se presentan con la mediana junto al rango intercuartílico (RIC: Percentil<sub>25</sub>-Percentil<sub>75</sub>). El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Dicho estudio se completó mediante la inspección gráfica del histograma y del diagrama de cajas (boxplot) de cada una de las variables cuantitativas. Además se realizó el análisis visual de las posibles anomalías de la distribución

observada respecto a la normal mediante los diagramas diagrama cuantil-cuantil (qqplot).

## **11.2. ANÁLISIS UNIVARIADO**

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieron una distribución normal. Para la comparación de medias entre más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Para las variables que se describen con mediana y RIC se utilizó el test no paramétrico de la mediana para la comparación entre dos o más grupos. Se evaluó la tendencia lineal existente en la distribución del selenio con una variable cualitativa ordinal politómica a través del test no paramétrico de tendencia de Jonckheere-Terpstra.

Se evaluó la relación lineal entre dos variables cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si alguna de las dos variables no se ajustaba a una distribución normal. Este coeficiente presenta la propiedad de estar comprendido entre +1 (asociación lineal perfecta positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables.

### **11.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO**

#### **11.3.1. Factores relacionados con las concentraciones de selenio**

Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar los factores que de manera independiente se relacionan con las concentraciones de selenio. Se ajustó por aquellos factores que en el análisis univariado presentaran diferencias estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes. Los parámetros  $\beta$  del modelo de regresión lineal cuantifican los efectos sobre la respuesta (concentraciones de selenio) del incremento de la variable independiente en una unidad. Los parámetros  $\beta$  del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresarán con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

#### **11.3.2. Relación del selenio con el colesterol**

Se evaluó el efecto de las concentraciones de selenio (categorizada por la media de la muestra) con los altos niveles de colesterol (variable dependiente del análisis colesterol  $\geq 200$  mg/dL) mediante un modelo de regresión logística binario. Los parámetros del modelo de regresión con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de evento para un valor alto de la variable x. Un parámetro  $\beta$  con signo negativo indica una menor frecuencia de evento para un valor alto en la variable x. La contribución de una variable x se valora con el exponente  $e^{\beta}$ , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como

la *odds ratio* de los sujetos. En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x. En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad. En variables policotómicas (más de dos categorías), una categoría se toma como referencia y por lo tanto el Odds Ratio (OR) es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Se ajustaron dos modelos, el primero de ellos se muestra el efecto bruto del selenio sobre los altos niveles de colesterol. En el segundo modelo se ajustó el efecto del selenio por aquellos factores que se relacionaron de manera significativa en el análisis univariado con los altos niveles de colesterol y aquellos que se relacionaron con las concentraciones de selenio. En el tercer modelo se ajustó por las mismas variables que el modelo 2 más los valores de zinc y cobre. Se presentan los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

### **11.3.3. Relación del selenio con el LDL-c**

Se evaluó el efecto de las concentraciones de selenio (categorizada por la media de la muestra) con los altos niveles de LDL-c (variable dependiente del análisis LDL-c  $\geq 100$  mg/dL) mediante un modelo de regresión logística binario.

Se ajustaron dos modelos, el primero de ellos se muestra el efecto bruto del selenio sobre los altos niveles de LDL-c. En el segundo modelo se ajustó el efecto del selenio por aquellos factores que se relacionaron de manera

significativa en el análisis univariado con los altos niveles de LDL-c y aquellos que se relacionaron con las concentraciones de selenio. En el tercer modelo se ajustó por las mismas variables que el modelo 2 más los valores de zinc y cobre. Se presentan los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%.

## **V. RESULTADOS**





## **1. POBLACIÓN ADULTA**

### **1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE VIDA Y AFICIONES**

En el estudio participaron 395 empleados del Hospital Clínico San Carlos. A todos ellos se les administró el cuestionario PESA®. El porcentaje de participantes que respondieron al cuestionario fue del 94.9% (n=375).

Las características sociodemográficas de la población se recogen en la tabla 3.

En el estudio han participado 60 hombres (16%) y 315 mujeres (84%). Dentro del grupo de mujeres, el 44,9 % (n= 140) eran menopáusicas y 3 mujeres estaban embarazadas. La media de edad fue de 47,34 años (DE: 10,96).

El 58,1% (n= 216) de los empleados participantes vivían en el centro urbano y el 35,8% (n= 133) en barrios residenciales. El 97% (n= 359) eran de nacionalidad española, el 64,2% (n= 239) estaban casados o en pareja y el 52,5% (n= 196) tenían estudios universitarios.

**TABLA 3. Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

N		n	Porcentaje (%)	
SEXO	375	Hombre	60	16
		Mujer	315	84
LUGAR DE RESIDENCIA	373	Hábitat urbano	216	57,6
		Barrio residencial	133	35,5
		Hábitat rural	23	6,1
NACIONALIDAD	371	Española	359	97
		Otra	11	3
ESTADO CIVIL	373	Soltero/a	99	26,6
		Casado/a o en pareja	239	64,2
		Viudo/a	9	2,4
		Separado/a	25	6,7
NIVEL DE ESTUDIOS	374	Sin estudios	3	0,8
		Primarios	33	8,8
		Secundarios	48	12,9
		FP/Módulos	93	24,9
		Universitarios	196	52,5
OCUPACIÓN	374	Directivos/Médicos/Gestión	111	29,8
		Enfermería/Trabajador Social	64	17,2
		Administrativos	36	9,7
		Técnicos	80	21,4
		Trabajadores Manuales cualificados	19	5,1
		Trabajadores Manuales no cualificados	62	16,6
		Otros	1	0,3

N		n	Media	DE
EDAD	373		47,34	10,96
		Hombre 60	45,43	12,20
		Mujer 313	47,70	10,69

DE: Desviación estándar

En la tabla 4 se recogen las características constitucionales y de hábitos de vida de la población estudiada. Las medias de peso y talla fueron 65,20 Kg. (DE: 11,71) y 163,57 cm (DE: 7,99) respectivamente. El 61 % (n= 219) presentaba peso normal, el 29,2% (n= 105) de los empleados tenía sobrepeso y un 9,7% (n= 35) eran obesos. Un 3,2% (n= 12) presentaba hipertensión arterial. En la población estudiada, 291 participantes (78%) consumían alcohol.

Se ha hallado una mediana de consumo de alcohol de 16 g de alcohol a la semana, observándose un valor máximo de 62 g/día. El 20,6% (n= 77) de los participantes eran fumadores. El 30,5% (n= 110) de los empleados declaró que estaban expuestos al humo del tabaco en su lugar de trabajo. El 56,4% (n=211) realizaba ejercicio físico y el 38,8% de ellos (n= 81) lo practicaba al aire libre.

**TABLA 4. Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	359		
		<b>Normal</b> 219	61
		<b>Sobrepeso</b> 105	29,2
		<b>Obeso</b> 35	9,7
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	371	291	78
<b>FUMADOR</b>	374	77	20,6
<b>EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL DOMICILIO</b>	358	102	28,5
<b>EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL TRABAJO</b>	362	110	30,5
<b>REALIZACIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO</b>	374	211	56,4
<b>LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO</b>	209		
		<b>Al aire libre</b> 81	38,8
		<b>Bajo techo</b> 71	34
		<b>Ambas</b> 57	27,3
<b>SUPLEMENTOS DE CALCIO</b>	374	37	9,9

IMC: índice de Masa Corporal.

Normal= IMC<25kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso= IMC≥25 kg/m<sup>2</sup> y <30 kg/m<sup>2</sup>; obeso= IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>

	<b>N</b>	
<b>GRAMOS DE CALCIO (LÁCTEOS)*</b>	374	4,78(1,82)
<b>GRAMOS DE ALCOHOL/SEMANA**</b>	375	16(0,00-69,25)
<b>FUMADOR nº CIGARRILLOS/DÍA**</b>	76	10(3,00-15,00)

\*Media (DE)

\*\*Mediana (RIC)

### 1.1.1. Tabaco

Las características sobre el consumo de tabaco se recogen en las tablas 5,6 y 7.

El 20,6% de la población de estudio declaró ser fumadora y el consumo medio de tabaco fue de 10 cigarrillos al día.

**TABLA 5. Hábito tabáquico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	n	Porcentaje (%)
FUMADOR	77	20,6
NO FUMADOR	297	79,4

**TABLA 6. Hábitos de consumo del grupo de fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	n	
EDAD INICIO HÁBITO TABÁQUICO*	74	18,15 (4,1)
AÑOS DE HÁBITO TABÁQUICO*	74	24,27 (10,36)
Nº CIGARRILLOS/DÍA**	76	10 (3-15)

\*Media (DE)

\*\*Mediana (RIC)

Un 50,4% de aquellos participantes que nunca habían fumado estaban expuestos al humo del tabaco. El 52,9% estaban expuestos al humo del tabaco en el domicilio y el 64,5% en el lugar del trabajo. Tabla 7.

**TABLA 7. Exposición al humo del tabaco del grupo de fumadores pasivos de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	N	n	Porcentaje (%)
<b>NUNCA FUMADORES</b>	121	61	50,4
<b>EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL DOMICILIO</b>	119	63	52,9
<b>EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL TRABAJO</b>	121	78	64,5

## 1.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Con el fin de evaluar el estado de salud de los participantes y descartar alguna patología asociada que pudiera interferir con los objetivos de este estudio, se analizaron una serie de parámetros hematológicos y bioquímicos generales.

### 1.2.1. Hemograma y fórmula leucocitaria

En la tabla 8 se muestran los resultados del hemograma y la fórmula leucocitaria de la población estudiada. Se observa que todos los parámetros eritrocitarios se encuentran dentro de los intervalos de referencia. Únicamente se encontró una mujer de 46 años con una hemoglobina de 9,0 g/dL y hematocrito de 29,70% que presentaba hipermenorrea por útero

polimiomatoso. Los valores obtenidos para los leucocitos también se hallan dentro de los intervalos de referencia, excepto el hallazgo de dos mujeres que presentaban leucocitosis con neutrofilia y una mujer de 52 años con una discreta leucopenia con fórmula proporcionalmente normal ya observada en el año 2005. En el primer caso se trataba de dos mujeres, una de 56 años que padecía un proceso respiratorio agudo en el momento del análisis (leucocitos: 14200/ $\mu$ L; neutrófilos: 9800/ $\mu$ L).



**TABLA 8. Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	Media	DE	Mínimo	Máximo
<b>LEUCOCITOS(<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	6,15	1,57	2,70	14,20
<b>HEMATÍES(<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	4,61	0,38	3,50	6,08
<b>HEMOGLOBINA (g/dL)</b>	14,10	1,16	9,00	17,4
<b>HEMATOCRITO (%)</b>	41,68	3,27	29,70	51,00
<b>VCM (fL)</b>	90,51	4,16	68,20	101,60
<b>HCM (pg)</b>	30,62	1,64	20,6	35,00
<b>CHCM (g/dL)</b>	33,83	0,70	30,20	38,20
<b>IDH (%)</b>	13,46	1,11	11,80	27,20
<b>PLAQUETAS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	246,85	51,73	57,00	399,00
<b>PLAQUETOCRITO (%)</b>	16,64	5,56	0	30,00
<b>VPM (fL)</b>	8,78	0,92	7,00	12,00
<b>PDW (%)</b>	16,38	0,47	15,00	18,00
<b>NEUTRÓFILOS (%)</b>	56,70	7,46	33,80	79,30
<b>LINFOCITOS (%)</b>	32,58	6,70	13,10	55,40
<b>MONOCITOS (%)</b>	7,43	1,74	4,10	18,50
<b>EOSINÓFILOS (%)</b>	2,71	2,01	0,00	14,40
<b>BASÓFILOS (%)</b>	0,59	0,23	0,10	1,90
<b>NEUTRÓFILOS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	3,53	1,24	1,50	9,80
<b>LINFOCITOS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	1,96	0,52	0,90	4,10
<b>MONOCITOS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	0,45	0,14	0,20	1,30
<b>EOSINÓFILOS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	0,17	0,13	0,00	1,10
<b>BASÓFILOS (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	0,01	0,03	0,00	0,20

VCM: Volumen Corpuscular Medio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media;  
 CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; IDH: Índice Dispersión  
 Hematíes; VPM: Volumen Plaquetar Medio; PDW: Índice Dispersión Plaquetas  
 DE: Desviación estándar

### 1.2.2. Parámetros bioquímicos

En la tabla 9 se muestran los datos analíticos del perfil bioquímico realizado.

La mayoría de los datos se encuentran dentro de los intervalos de referencia.

Sin embargo, el 64,5 % de los empleados tenían concentraciones de colesterol superiores o iguales a 200 mg/dL, siendo la media de 217,07 mg/dL (DE: 38,99).

**TABLA 9. Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	Media	DE	Mínimo	Máximo
GLUCOSA (mg/dL)	87,62	11,83	57	150
ALBÚMINA (g/dL)	4,49	0,27	3,50	5,70
PROTEÍNAS (g/dL)	7,18	0,38	6,10	8,20
UREA (mg/dL)	34,19	8,01	14,00	62,00
CREATININA (mg/dL)	0,92	0,13	0,58	1,44
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4,42	1,15	1,90	8,30
COLESTEROL (mg/dL)	217,07	38,99	126	338
LDL-c (mg/dL)	133,57	34,47	63,40	257,40
HDL-c (mg/dL)	65,67	14,23	33,00	109,00
HIERRO (μg/dL)	93,04	35,75	21,00	232,00

LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad  
DE: Desviación estándar

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	80,00	59,00-108,00	29,00	382,00
ALT (U/L)	17,00	12,00-22,00	3,00	8,00
AST (U/L)	18,00	15,00-22,00	10,00	55,00
GGT (U/L)	18,00	14,00-26,00	8,00	171,00
Ferritina (ng/mL)	47,60	23,70-93,90	3,30	685,70

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa;  
GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa.  
RIC: Rango intercuartílico

### 1.2.3. Elementos traza

Se estudiaron las concentraciones de zinc y cobre de la población de estudio. En la tabla 10 se recogen las medias de las concentraciones de estos elementos traza esenciales.

**TABLA 10. Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	Media	DE
<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	88,31	10,62
<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	118,12	26,36

DE: Desviación estándar

En la tabla 11 se recogen los percentiles de las concentraciones de los elementos traza estudiados

**TABLA 11. Percentiles de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máx
<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	74,0	80,0	82,0	88,0	93,0	101,4	105,0	57	135
<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	91,0	98,0	102,0	114,0	124,0	145,0	178,0	71	242

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Así mismo se estudiaron las concentraciones de estos elementos traza en hombres y en mujeres. Las mujeres presentaron una media de cobre superior la de los hombres, mientras que las medias de zinc fueron superiores en los hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Tabla 12.

**TABLA 12. Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	<b>ZINC (µg/dL)*</b>	<b>COBRE (µg/dL)*</b>
<b>Mujeres</b>	87,28 (10,26)	121,69 (26,47)
<b>Hombres</b>	93,73 (10,94)	99,38 (15,85)
<b>p</b>	<0,001	<0,001

\*Media (DE)

En las tablas 13 y 14 se recogen los percentiles de las concentraciones de zinc y cobre en mujeres y hombres respectivamente.

**TABLA 13. Percentiles de los elementos traza en mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>70</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
<b>ZINC (µg/dL)</b>	74,0	79,0	81,0	87,0	92,0	101,0	104,2	57	135
<b>COBRE (µg/dL)</b>	96,0	103,0	105,0	117,0	127,0	151,8	185,2	73	242

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

**TABLA 14. Percentiles de los elementos traza en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máx
<b>ZINC</b> (µg/dL)	79,3	86,2	88,0	92,5	98,0	107,7	114,8	68	124
<b>COBRE</b> (µg/dL)	78,3	84,0	86,5	98,0	109,4	120,8	128,7	71	141

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

### 1.3. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. MODELO UNIVARIADO

#### 1.3.1. Selenio en función de las características sociodemográficas y hábitos de vida y aficiones

Se ha obtenido una media global de selenio en suero de 79,5 µg/L (DE: 11,7).

De todos los participantes, 17 presentaban concentraciones de selenio en suero  $\leq 60$  µg/L.

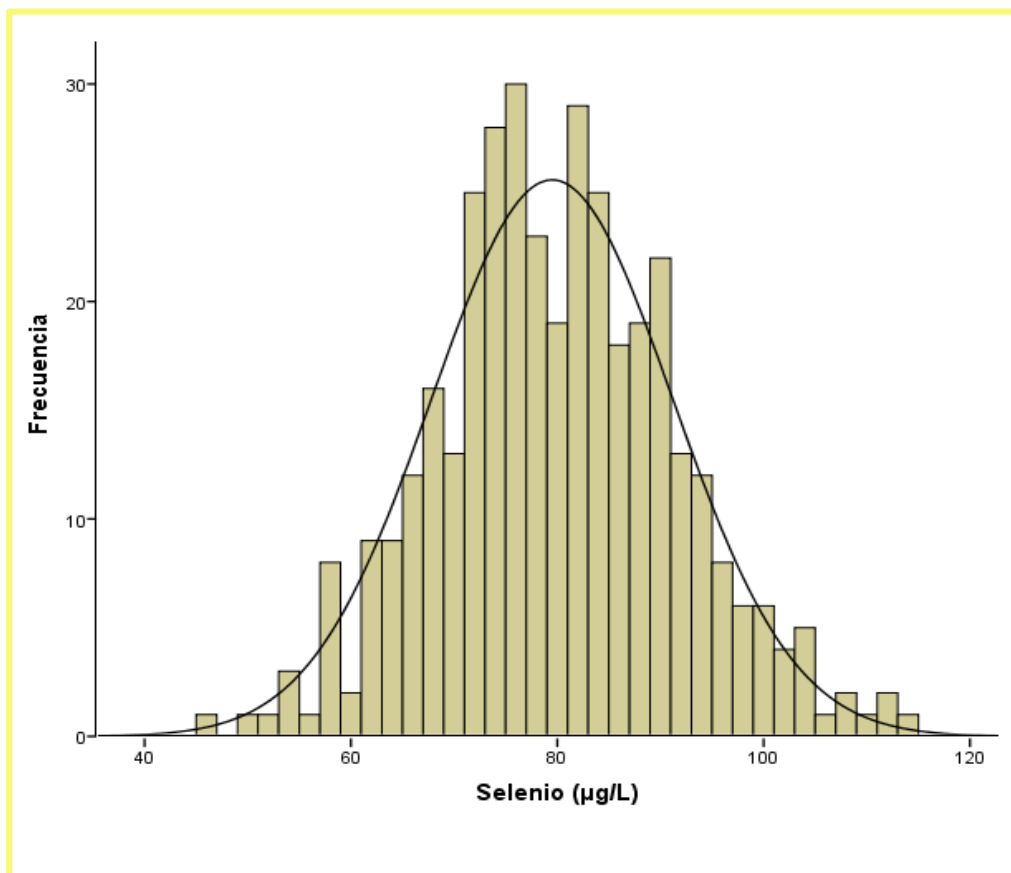
En la tabla 15 se muestran los percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada.

**TABLA 15. Percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

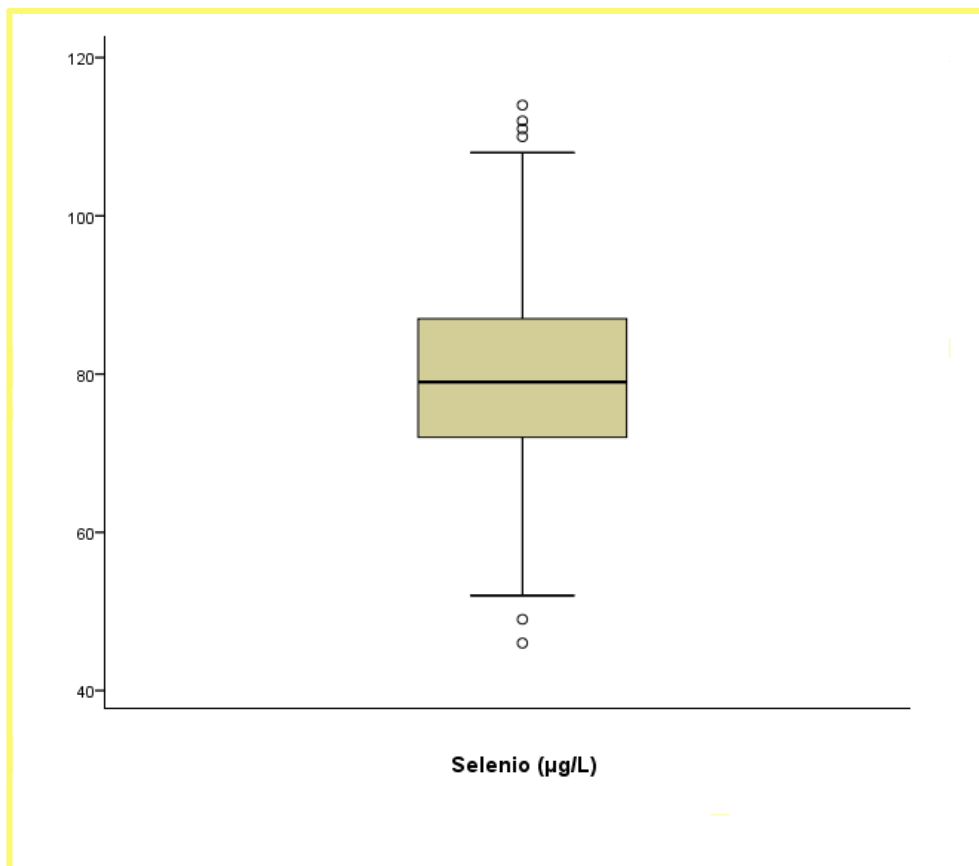
	10	25	50	75	90	95	Mín	Máx
SELENIO (µg/L)	65,0	72,0	79,0	87,0	94,0	100,0	46,0	114,0

10, 25, 50, 75, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

En las figuras 1 y 2 se muestra la distribución de la concentración de selenio en suero en la población de estudio.



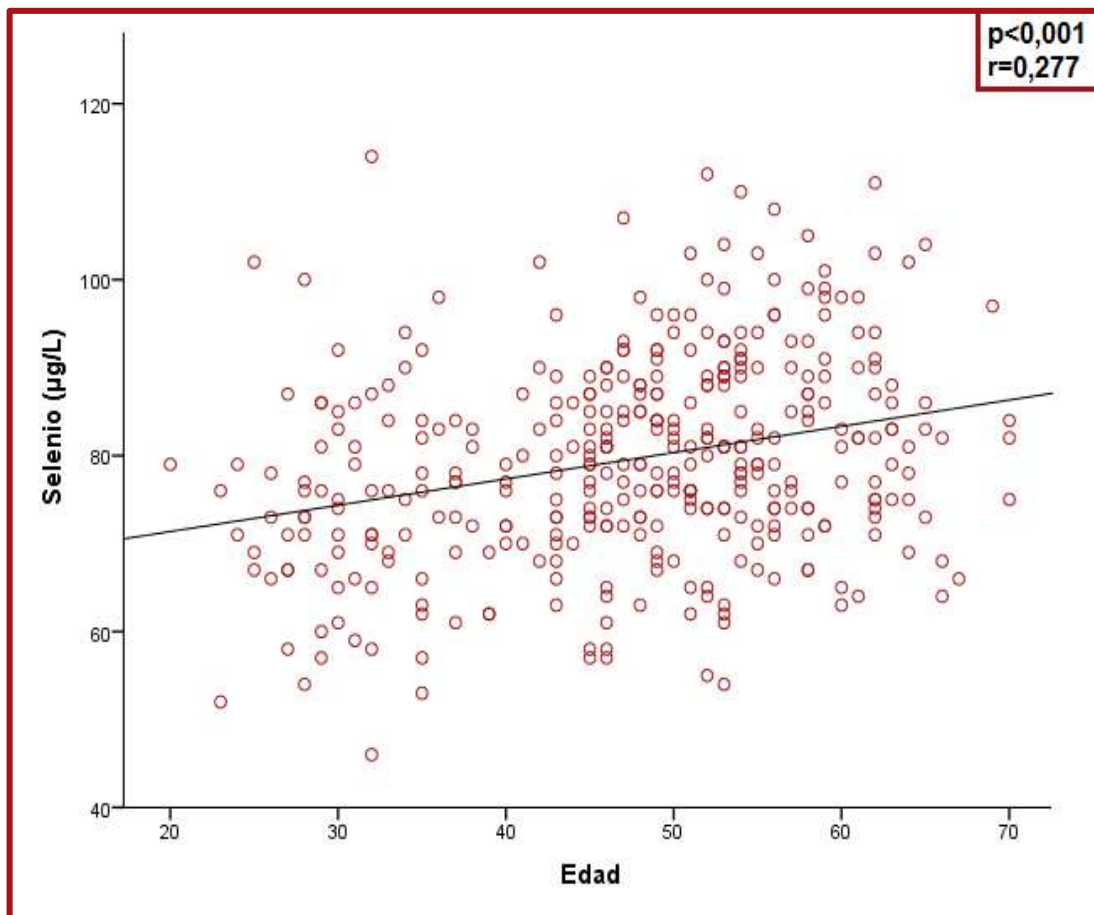
**Figura 1. Histograma de la distribución de la concentración de selenio en suero (µg/L) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**



**Figura 2. Distribución de la concentración de selenio en suero (µg/L) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y la edad ( $r=0,277$ ,  $p<0,001$ ). Figura. 3.





**Figura 3. Correlación de selenio en suero (µg/L) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

También se estudió la relación entre la edad y las concentraciones de selenio en suero mediante la comparación de las medias de selenio mostradas por cinco grupos de edad (20-29 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años y  $\geq 60$  años).

Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los distintos grupos de edad. Tabla 16.

**Tabla 16. Concentraciones de selenio en suero según el grupo de edad en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Edad (años)	Selenio (µg/L) *
20-29	73,30 (11,71)
30-39	75,11 (12,11)
40-49	79,18 (9,80)
50-59	82,65 (11,68)
≥ 60	82,14 (11,38)
	<b>p&lt;0,001</b>

\*Media (DE)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de selenio en hombres (82,28 µg/L; DE: 12,40) y en mujeres (79,11 µg/L; DE: 11,41) ( $p=0,052$ ).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de selenio en mujeres premenopáusicas (76,25 µg/L; DE: 10,49) y en mujeres menopáusicas (82,26 µg/L; DE: 11,48) ( $p<0,001$ ).

También se estudió la relación entre la edad y las concentraciones de selenio en suero en mujeres mediante la comparación de las medias de selenio mostradas por tres grupos de edad (20-40 años, 40-58 años y > 58 años). Estas divisiones fueron realizadas para valorar las concentraciones de selenio con respecto al estatus estrogénico (119).

Se encontraron diferencias significativas ( $p<0,001$ ) entre los distintos grupos de edad. Tabla 17.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de selenio en mujeres embarazadas (64,33 µg/L; DE: 13,87) y en mujeres no embarazadas (79,01 µg/L; DE: 11,37) ( $p=0,027$ ).

**Tabla 17. Concentraciones de selenio en suero en mujeres según el grupo de edad en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Edad (años)	Selenio (µg/L) *
20-40	71,97 (9,25)
40-58	80,63 (10,98)
> 58	83,74 (11,44)
	<b><math>p&lt;0,001</math></b>

\*Media (DE)

En la tabla 18 se presentan las medias de la concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada.

No se encontraron diferencias significativas en función del nivel de estudios, lugar de residencia, nacionalidad ni ocupación.

Se encontraron diferencias significativas en función del estado civil ( $p=0,002$ ). Al comparar los estados civiles dos a dos y tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $p\leq 0,050$ ), se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,026$ ) entre la media de la concentración de selenio de los solteros (media: 76,83 µg/L, DE: 10,69) y los casados (media: 80,78 µg/L, DE: 11,84).

**Tabla 18. Concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

		n	Media	DE	p
<b>SEXO</b>	Hombre	60	82,28	12,39	0,052
	Mujer	312	79,11	11,41	
<b>MENOPAUSIA</b>	Sí	140	82,26	11,48	<0,001
	No	172	76,04	10,62	
<b>EMBARAZO</b>	Sí	3	64,33	13,11	0,027
	No	309	79,01	11,37	
<b>LUGAR DE RESIDENCIA</b>	Hábitat urbano	213	79,74	11,19	0,810
	Barrio residencial	133	79,68	12,41	
	Hábitat rural	23	78,09	11,76	
<b>NACIONALIDAD</b>	Española	356	79,80	11,53	0,179
	Otras	11	75,00	15,33	
<b>ESTADO CIVIL</b>	Soltero/a	99	76,83	10,69	0,002
	Casado/a o en pareja	236	80,78	11,84	
	Viudo/a	9	71,44	8,23	
	Separado/a	25	82,72	11,94	
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>	Sin estudios	3	92,00	11,15	0,069
	Primarios	33	82,00	11,57	
	Secundarios	48	81,25	11,61	
	FP/Módulos	93	80,40	11,14	
	Universitarios	193	78,287	11,76	
<b>OCUPACIÓN</b>	Directivos/Médicos/ Gestión	109	78,27	12,35	0,536
	Enfermería/Trabajador Social	63	78,60	10,81	
	Administrativos	36	81,00	10,39	
	Técnicos	80	79,95	11,37	
	Trabajadores Manuales cualificados	19	83,26	11,59	
	Trabajadores Manuales no cualificados	62	80,81	12,20	

DE: Desviación estándar

En la tabla 19 se presentan las medias de la concentración de selenio en suero en función de los hábitos de vida de la población estudiada.

Se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,035$ ) entre ser fumador y no fumador.

También se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,041$ ) entre tener un IMC inferior a 25, entre 25 y 30 y superior a 30. Al comparar los índices de masa corporal dos a dos y tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $p\leq 0,050$ ), se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,048$ ) entre la media de la concentración de selenio de los participantes con sobrepeso (media:  $78,78 \mu\text{g/L}$ , DE:  $10,37$ ) y los que padecen obesidad (media:  $84,26 \mu\text{g/L}$ , DE:  $11,53$ ).

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,022$ ) en cuanto a los suplementos de calcio.

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de alcohol y el lugar de realización del ejercicio físico.

Tampoco se halló asociación significativa con los gramos de calcio ingeridos a la semana ( $r= -0,043$ ,  $p= 0,405$ ) ni con los gramos de alcohol ingeridos a la semana ( $r= 0,064$ ,  $p= 0,219$ ).

**Tabla 19. Concentración de selenio en suero en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

		<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Normal	217	79,19	12,15	<b>0,041</b>
	Sobrepeso	104	78,78	10,37	
	Obeso	35	84,26	11,53	
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	Sí	289	79,96	11,55	0,264
	No	82	78,32	11,91	
<b>TABACO</b>	Fumador	77	77,13	11,58	<b>0,035</b>
	No fumador	294	80,27	11,57	
<b>REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO</b>	Sí	210	80,27	12,38	0,222
	No	161	78,78	10,54	
<b>LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO</b>	Al aire libre	81	80,85	12,80	0,731
	Bajo techo	70	80,24	12,48	
	Ambas	57	79,14	12,21	
<b>SUPLEMENTOS DE CALCIO</b>	Sí	36	83,86	10,94	<b>0,022</b>
	No	334	79,20	11,62	

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

### 1.3.2. Asociación con ferritina, hierro y hemoglobina

Se estudió la posible interacción entre el selenio y la ferritina, hierro y hemoglobina de la población estudiada. Las concentraciones de ferritina, hierro y hemoglobina fueron mayores en hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Tabla 20.

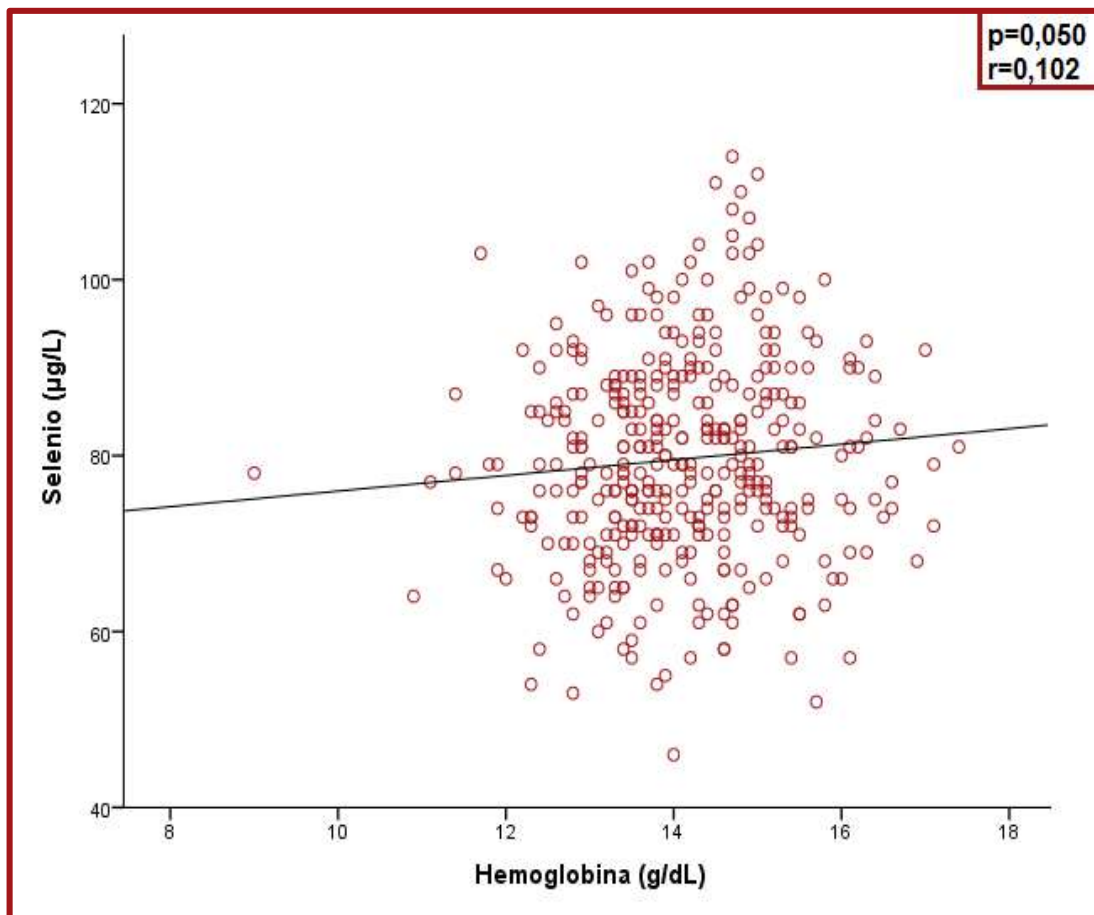
**Tabla 20. Concentraciones de hierro, hemoglobina y ferritina en mujeres y en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	Fe( $\mu$ g/dL)*	Ferritina (ng/mL)*	Hemoglobina (g/dL)**
<b>Mujeres</b>	85,5 (67,0-109,0)	43,10 (21,75-79,25)	13,83 (0,98)
<b>Hombres</b>	95,50 (81,0-124,5)	122,90 (44,20-202,40)	15,58 (0,85)
<b>p</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*\*Media (DE)

\*Mediana (RIC)

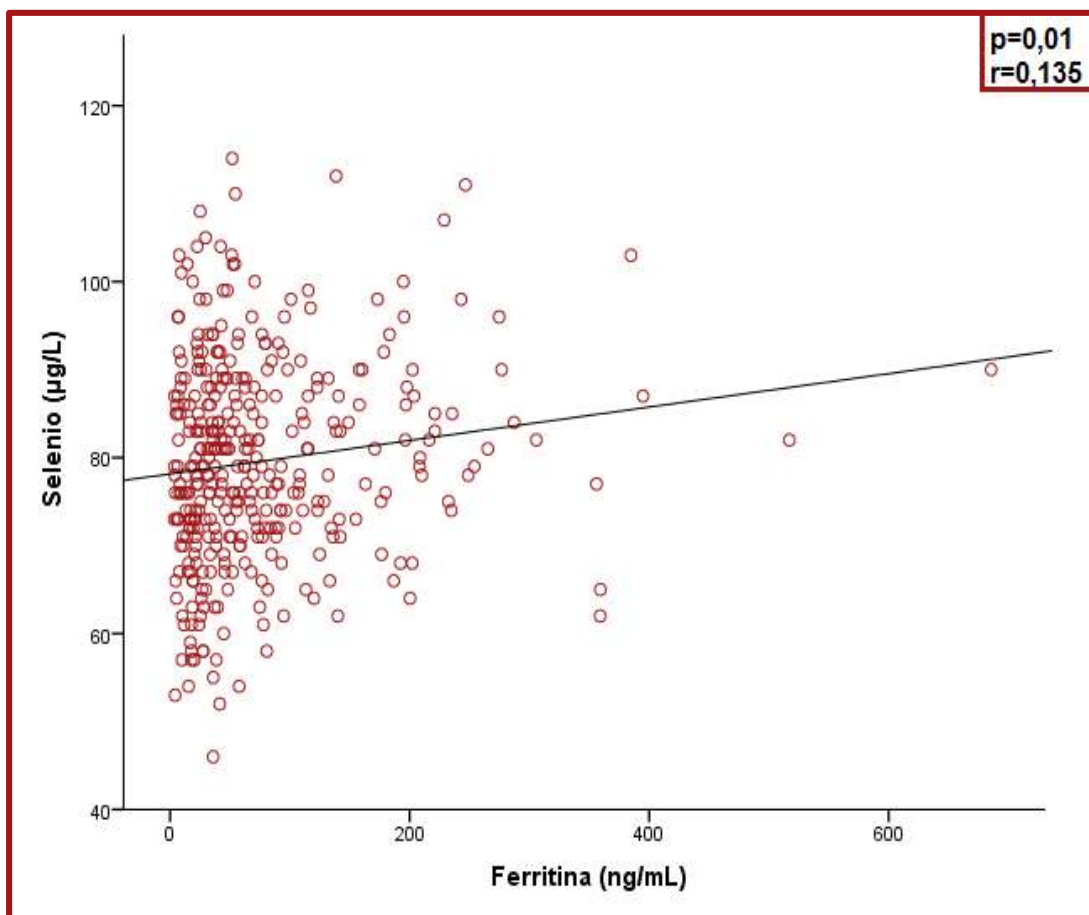
No se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y las concentraciones de hierro ( $r = -0,008$ ,  $p = 0,881$ ). No obstante, se halló una débil asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de hemoglobina ( $r = 0,102$ ,  $p = 0,050$ ), recogida en la figura 4. También se halló una débil asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de ferritina ( $r = 0,135$ ,  $p = 0,01$ ), recogida en la figura 5.



**Figura 4. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de hemoglobina en la población de estudio.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2008.**





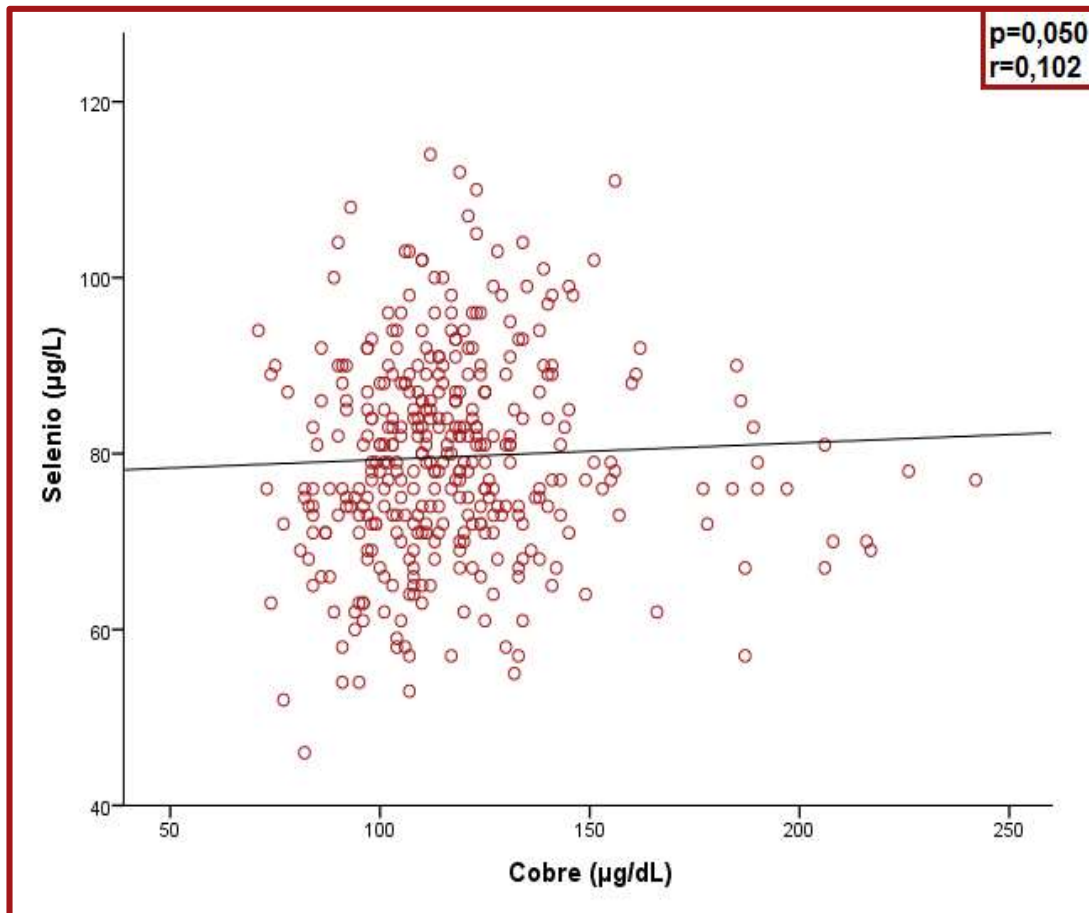
**Figura 5. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de ferritina en la población de estudio.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

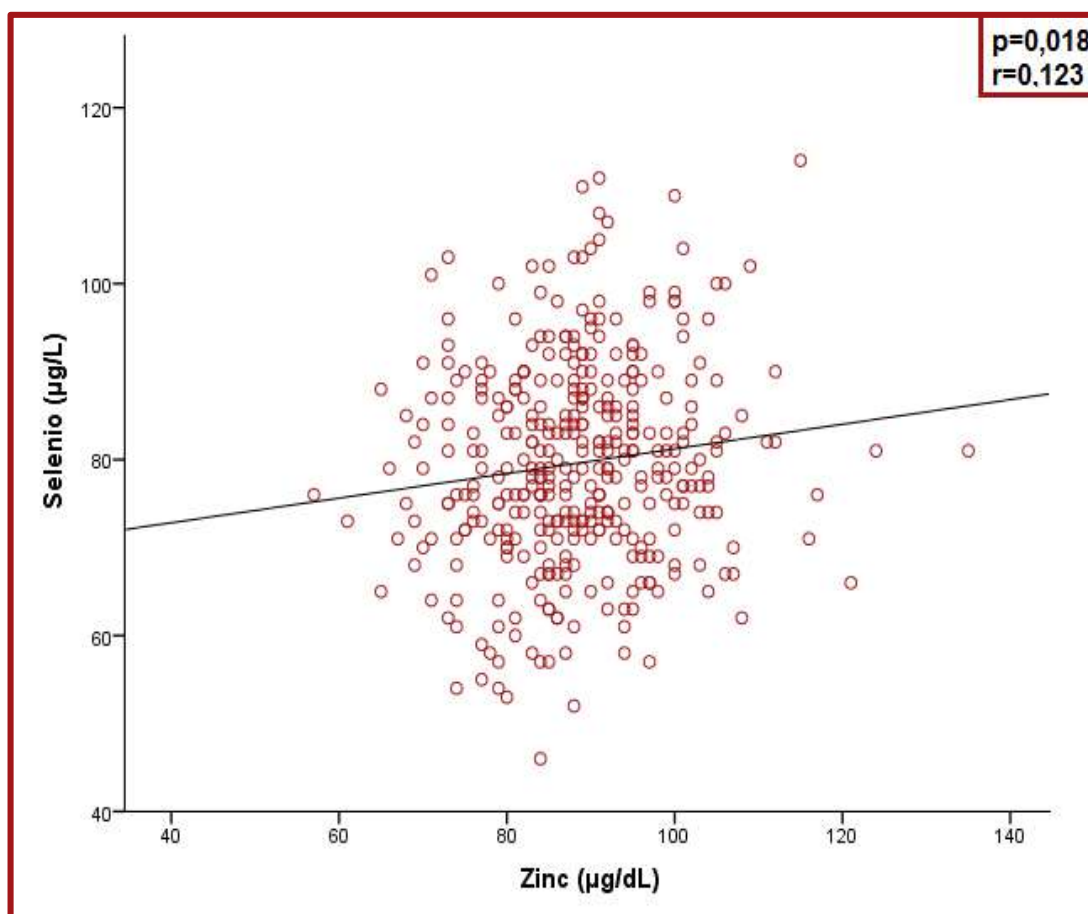
### **1.3.3. Asociación con elementos traza**

Se estudiaron las posibles interacciones entre el selenio y los elementos traza esenciales zinc y cobre.

Se halló correlación entre el selenio en suero y la concentración sérica de cobre ( $r=0,102$ ,  $p=0,050$ ), recogida en la figura 6. También se halló una débil asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de zinc ( $r=0,123$ ,  $p=0,018$ ), recogida en la figura 7. Tabla 21.



**Figura 6. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de cobre en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**



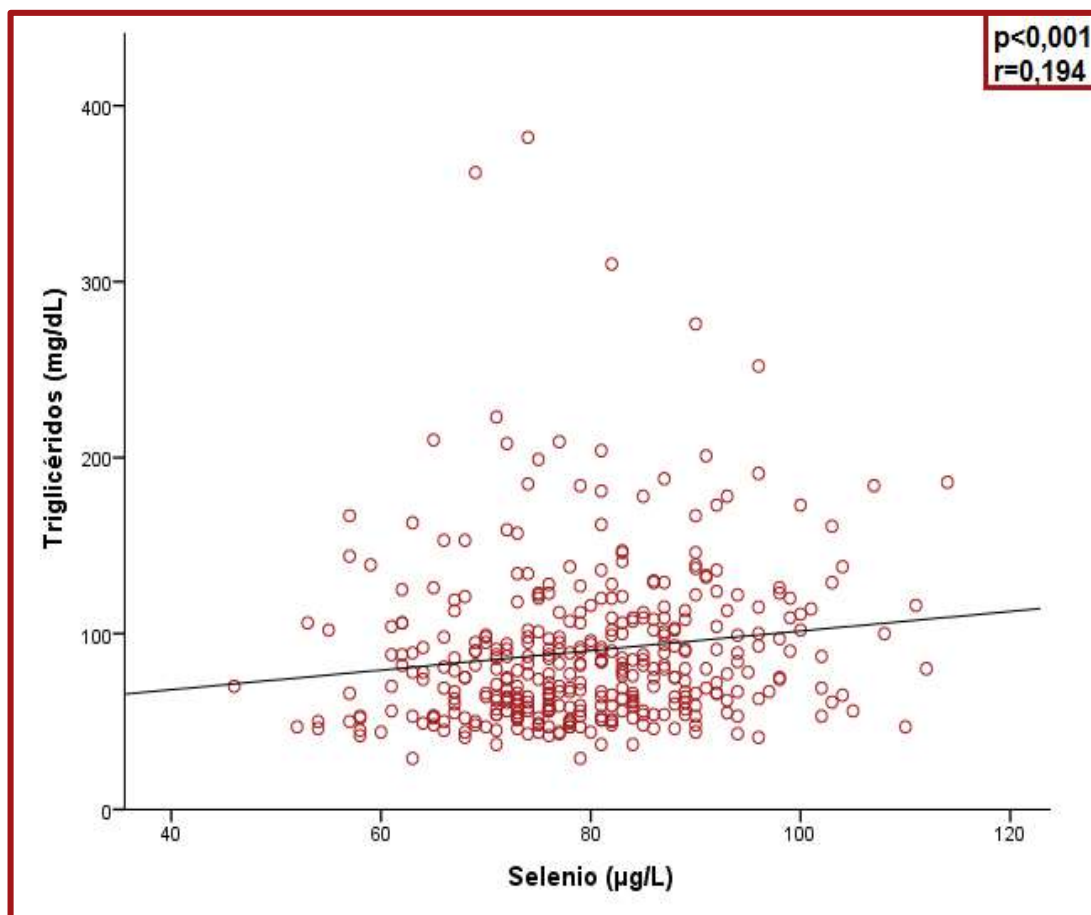
**Figura 7. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de zinc en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

**Tabla 21. Correlación entre elementos traza y selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	Zn (µg/dL)	Cu(µg/dL)
r	0,123	0,102
p	<b>0,018</b>	<b>0,050</b>

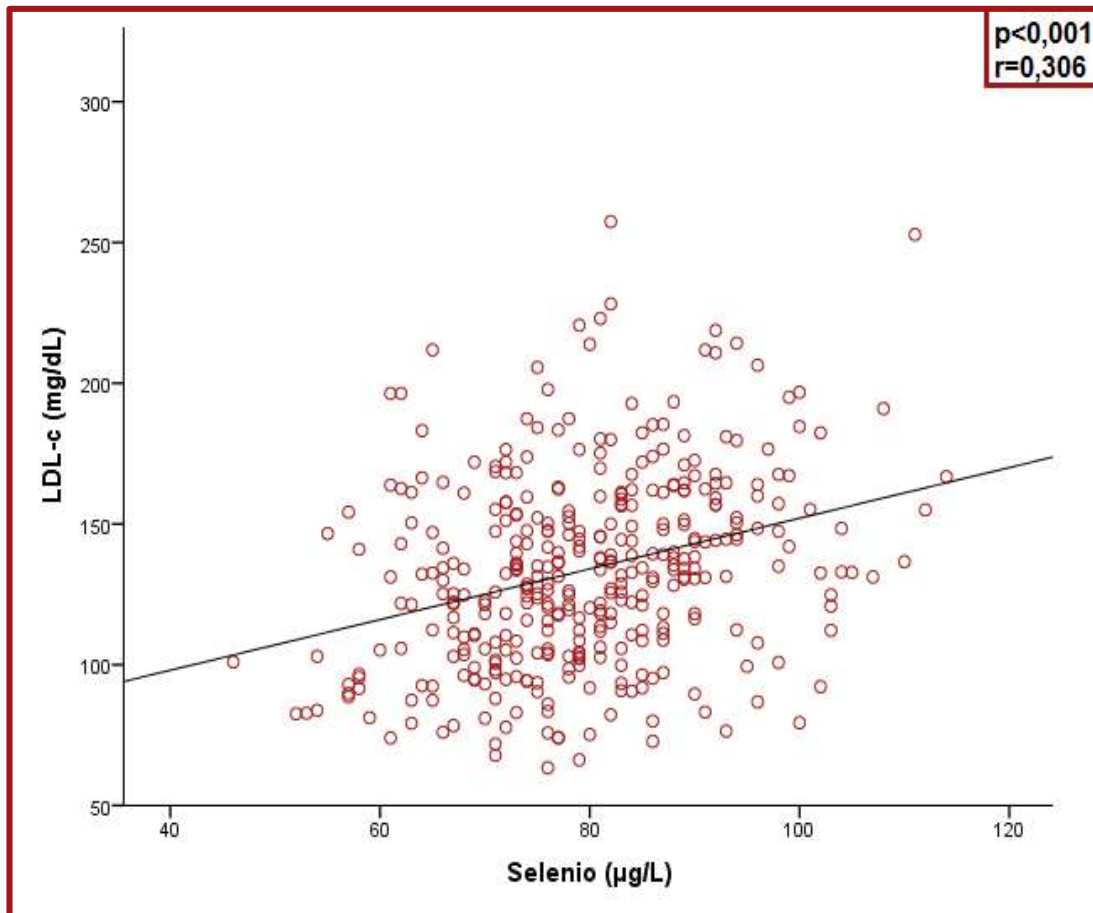
#### **1.3.4. Asociación con el perfil lipídico**

No se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y las concentraciones de HDL-c ( $r = -0,011$ ,  $p = 0,829$ ). No obstante, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de selenio en suero y las de triglicéridos en la población de estudio ( $r = 0,194$ ,  $p < 0,001$ ), recogida en la figura 8. También se halló una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de LDL-c ( $r = 0,306$ ,  $p < 0,001$ ), recogida en la figura 9. Además se halló una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de colesterol ( $r = 0,301$ ,  $p < 0,001$ ), recogida en la figura 10.

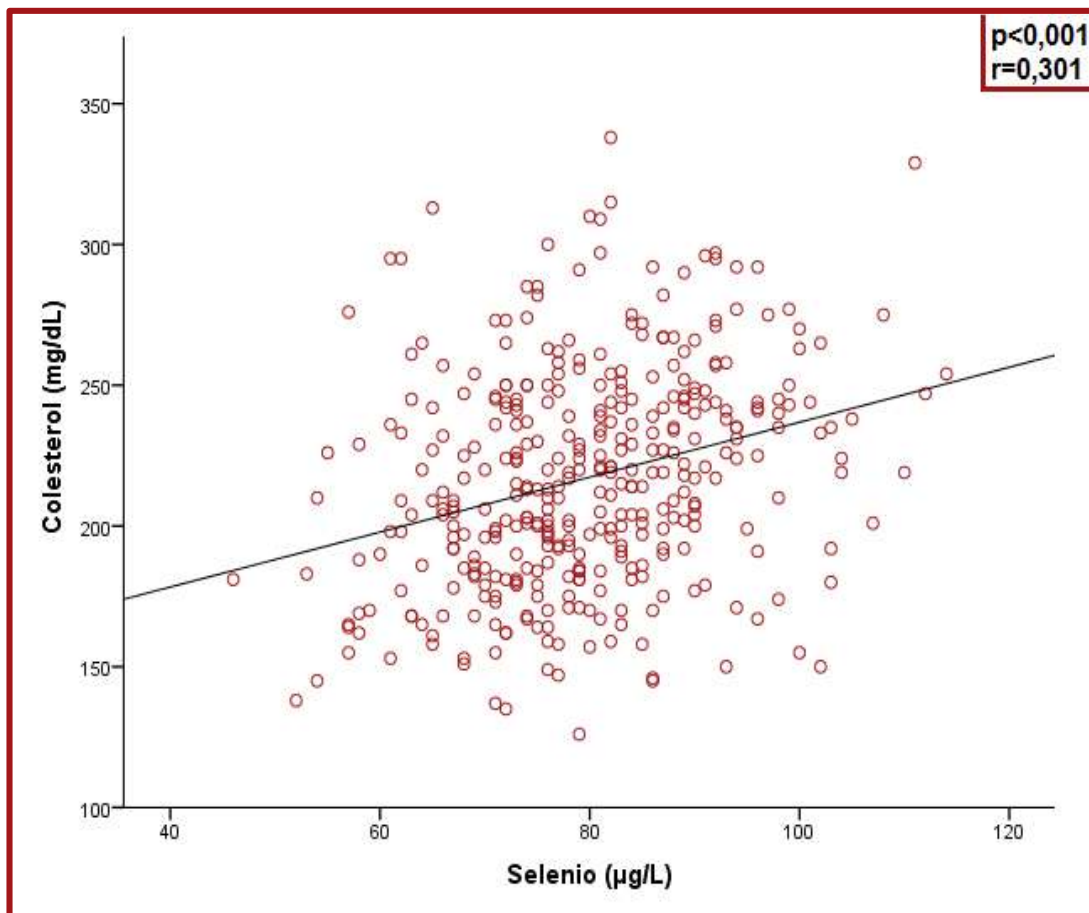


**Figura 8. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de triglicéridos en la población de estudio.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2008.**



**Figura 9. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de LDL-c en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**



**Figura 10. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en la población de estudio.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

El 8,6% de la población de estudio presentaba una concentración de triglicéridos >150 mg/dL, valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de triglicéridos > 150 mg/dL presentaron a su vez una media de selenio (82 µg/L, DE: 13,66) superior a aquellos cuya concentración de triglicéridos estaba por debajo de 150 mg/dL, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,225$ ).

El 80,9 % de la población de estudio presentaba una concentración de LDL-c > 100 mg/dL, valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de LDL-c > 100 mg/dL presentaron a su vez una media de selenio (80,81 µg/L, DE: 11,27) superior a aquellos cuya concentración de LDL-c estaba por debajo de 100 mg/dL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )

El 1,1% de la población de estudio presentaba una concentración de HDL-c > 100 mg/dL, valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de HDL-c > 100 mg/dL presentaron a su vez una media de selenio (81,25 µg/L, DE: 11,73) superior a aquellos cuya concentración de HDL-c estaba por debajo de 100 mg/dL, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,778$ ).

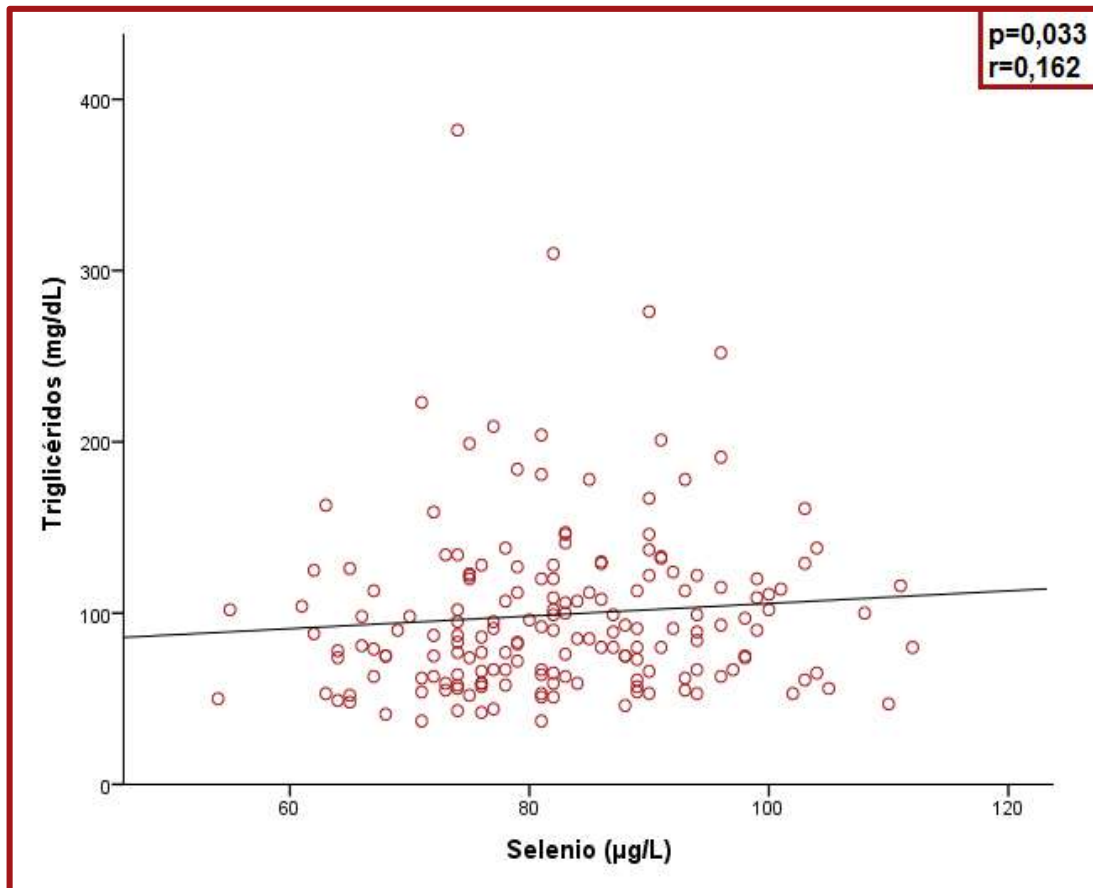
El 64,8% de la población de estudio presentaba una concentración de colesterol > 200 mg/dL, valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de colesterol > 200 mg/dL presentaron a su vez una media de selenio (81,92 µg/L, DE: 11,33) superior a aquellos cuya concentración de colesterol estaba por debajo de 200 mg/dL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).



Teniendo en cuenta sólo a los participantes con una concentración de selenio inferior a 60 µg/L, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de selenio de acuerdo a los valores de referencia establecidos por el laboratorio para el perfil lipídico : un 6,7% de los sujetos presentaban una concentración de triglicéridos superior a 150 mg/dL ( $p=0,670$ ), un 33,3% de los sujetos presentaban una concentración de LDL-c superior a 100 mg/dL ( $p=0,226$ ), ningún sujeto presentaba una concentración de HDL-c superior a 100 mg/dL y un 26,7% de los sujetos presentaban una concentración de colesterol superior a 200 mg/dL ( $p=0,760$ ).

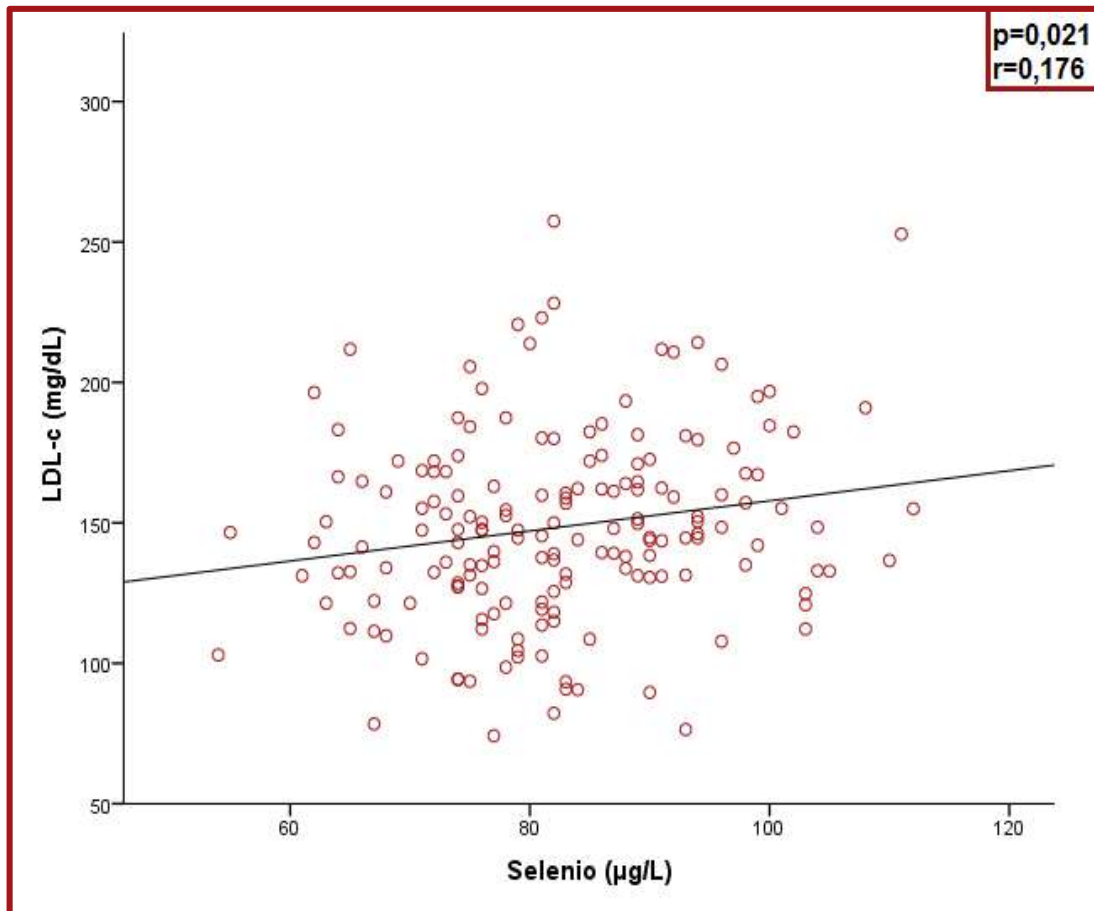
#### **1.3.4.1. Asociación entre el selenio sérico y el perfil lipídico según la edad**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de triglicéridos en participantes con edad superior o igual a 50 años, también encontramos una asociación positiva ( $r= 0,162$ ,  $p=0,033$ ). Figura 11. Sin embargo, en sujetos menores de 50 años, no se encontró esta asociación ( $r= 0,130$   $p= 0,070$ ).

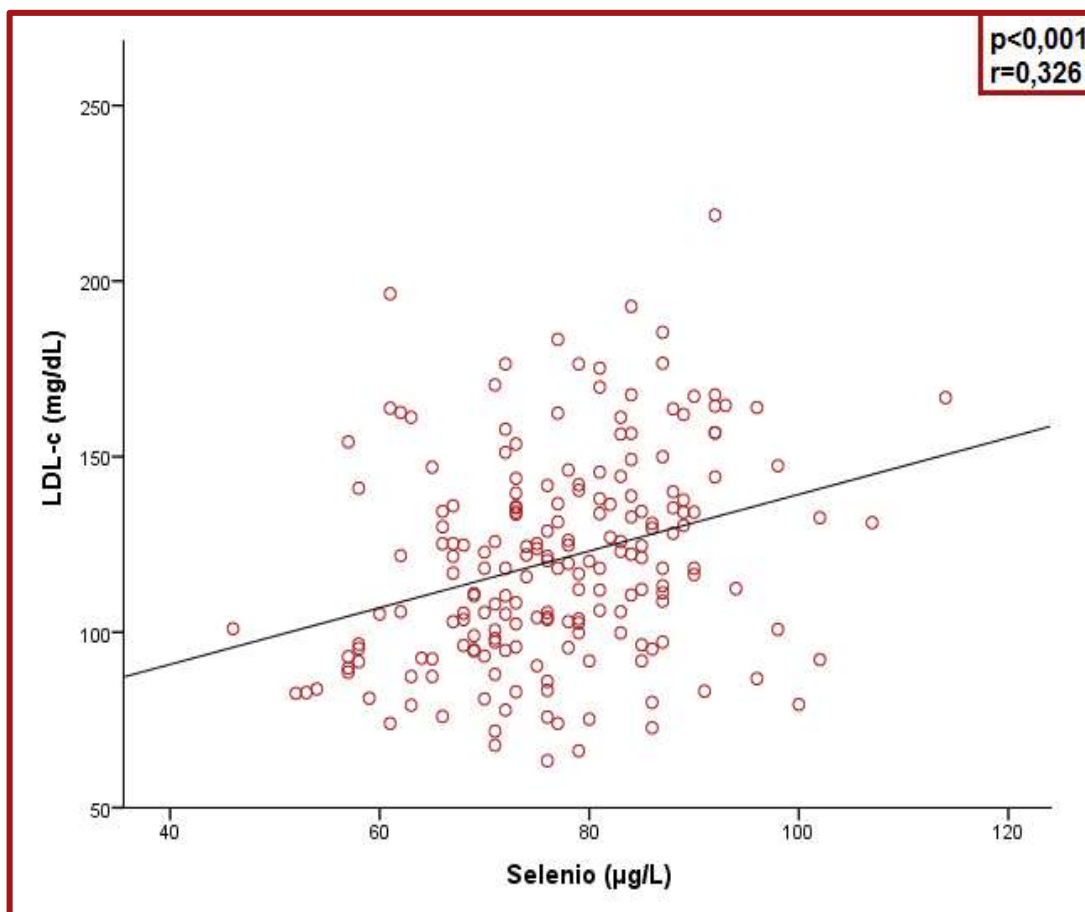


**Figura 11. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de triglicéridos en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de LDL-c en participantes con edad superior o igual a 50 años, también encontramos una asociación positiva ( $r= 0,176$ ,  $p=0,021$ ). Figura 12. En sujetos menores de 50 años también se encontró esta asociación ( $r= 0,326$ ,  $p<0,001$ ). Figura 13.



**Figura 12. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de LDL-c en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

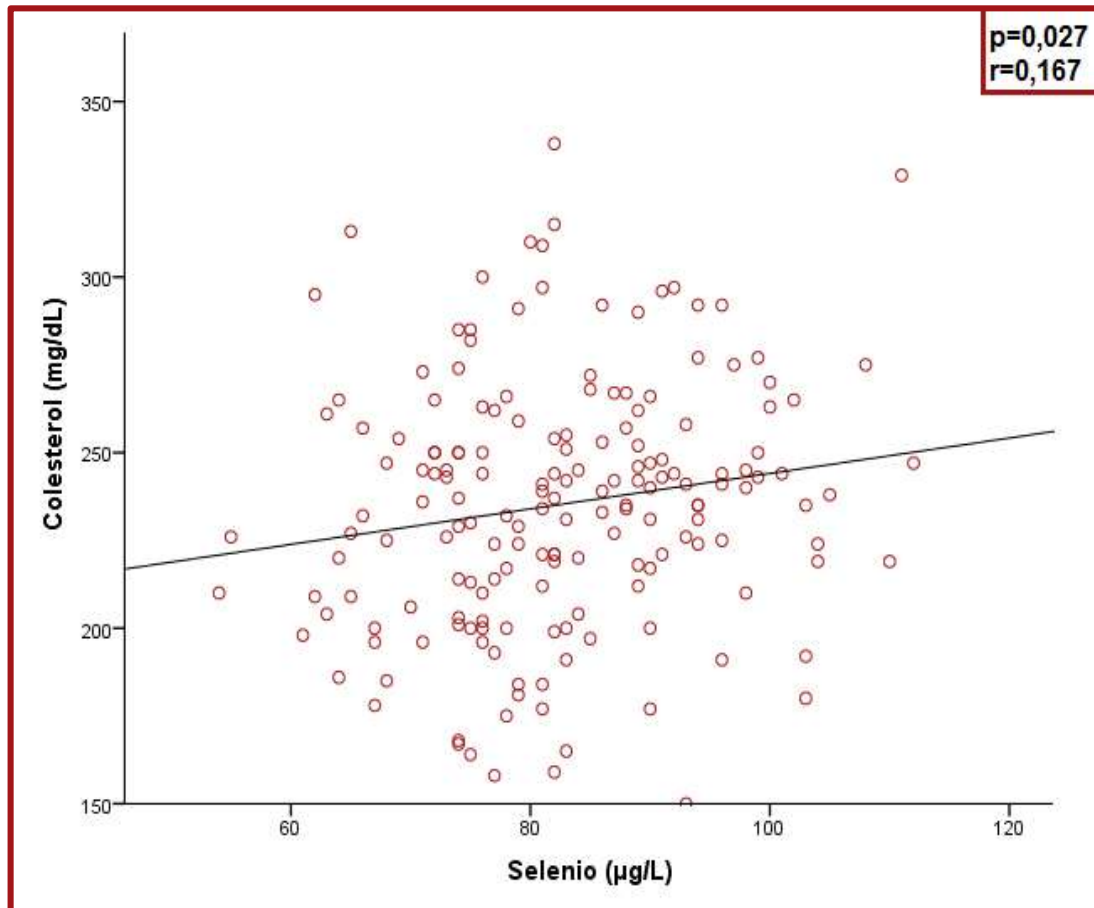


**Figura 13. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de LDL-c en participantes menores de 50 años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

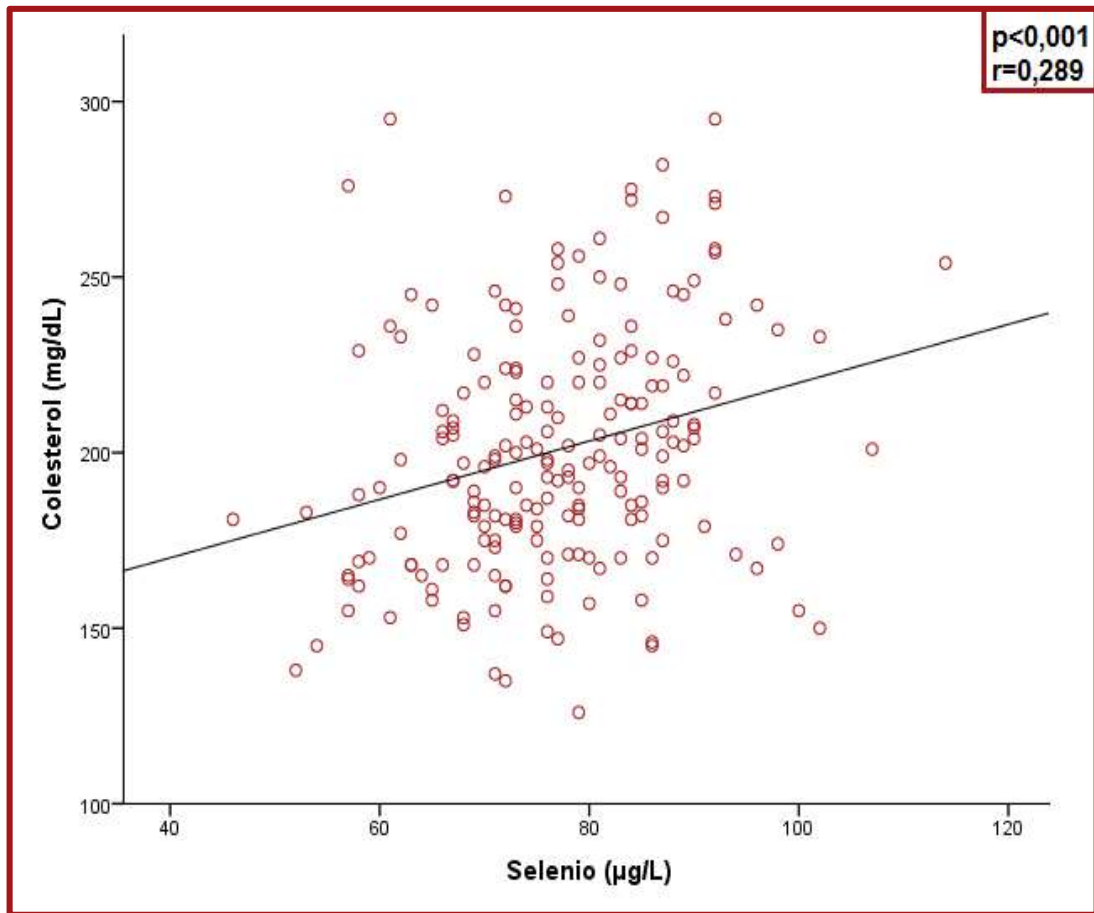
Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de HDL-c en participantes con edad superior o igual a 50 años, no se encontró asociación ( $r = -0,062$ ,  $p = 0,418$ ). En sujetos menores de 50 años tampoco se encontró esta asociación ( $r = -0,050$ ,  $p = 0,476$ ).

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de colesterol en participantes con edad superior o igual a 50 años, también encontramos una

asociación positiva ( $r = 0,167$ ,  $p = 0,027$ ). Figura 14. En sujetos menores de 50 años también se encontró esta asociación ( $r = 0,289$ ,  $p < 0,001$ ). Figura 15.



**Figura 14. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en participantes de 50 o más años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**



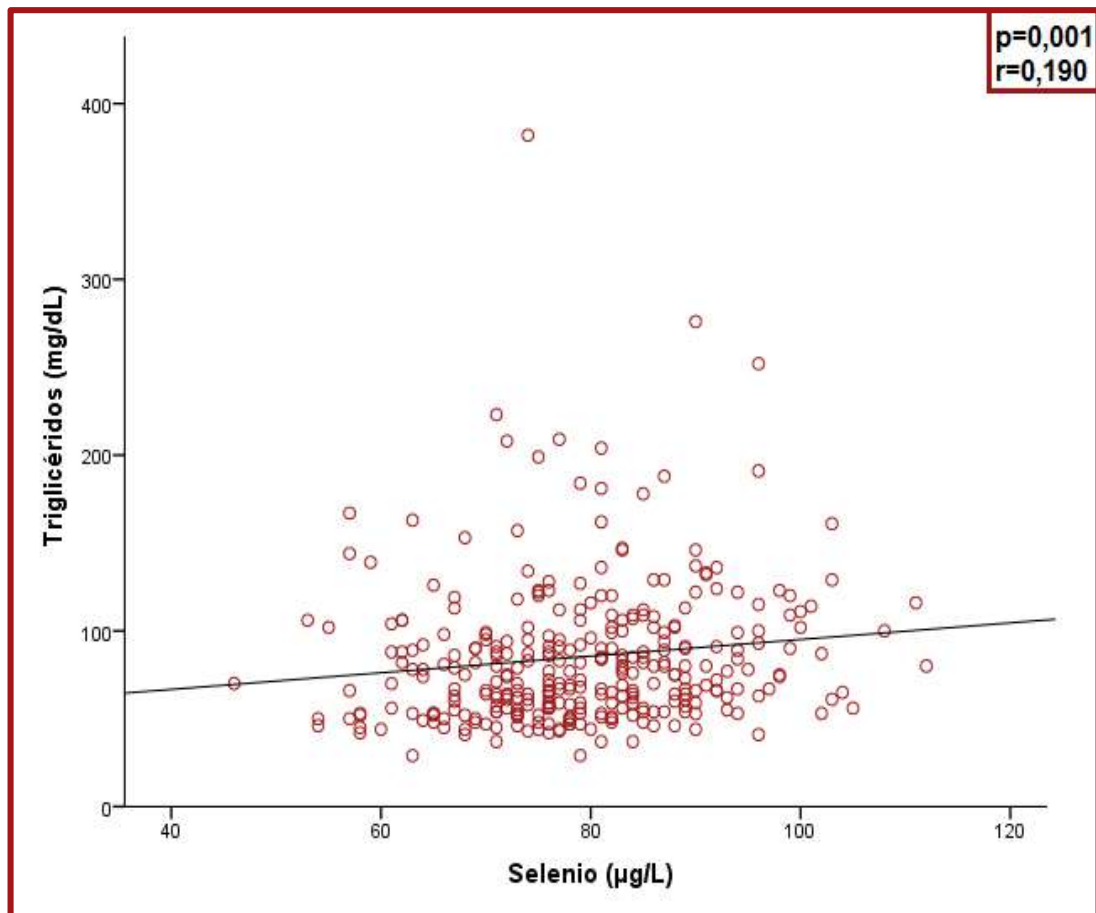
**Figura 15. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en participantes de menos de 50 años de edad de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

#### **1.3.4.2. Asociación entre el selenio sérico y el perfil lipídico según el sexo**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de triglicéridos en mujeres también encontramos una asociación positiva ( $r = 0,190$ ,  $p = 0,001$ ).

Figura 16.

Sin embargo, en hombres no se encontró esta asociación ( $r= 0,159$ ,  $p= 0,226$ ).

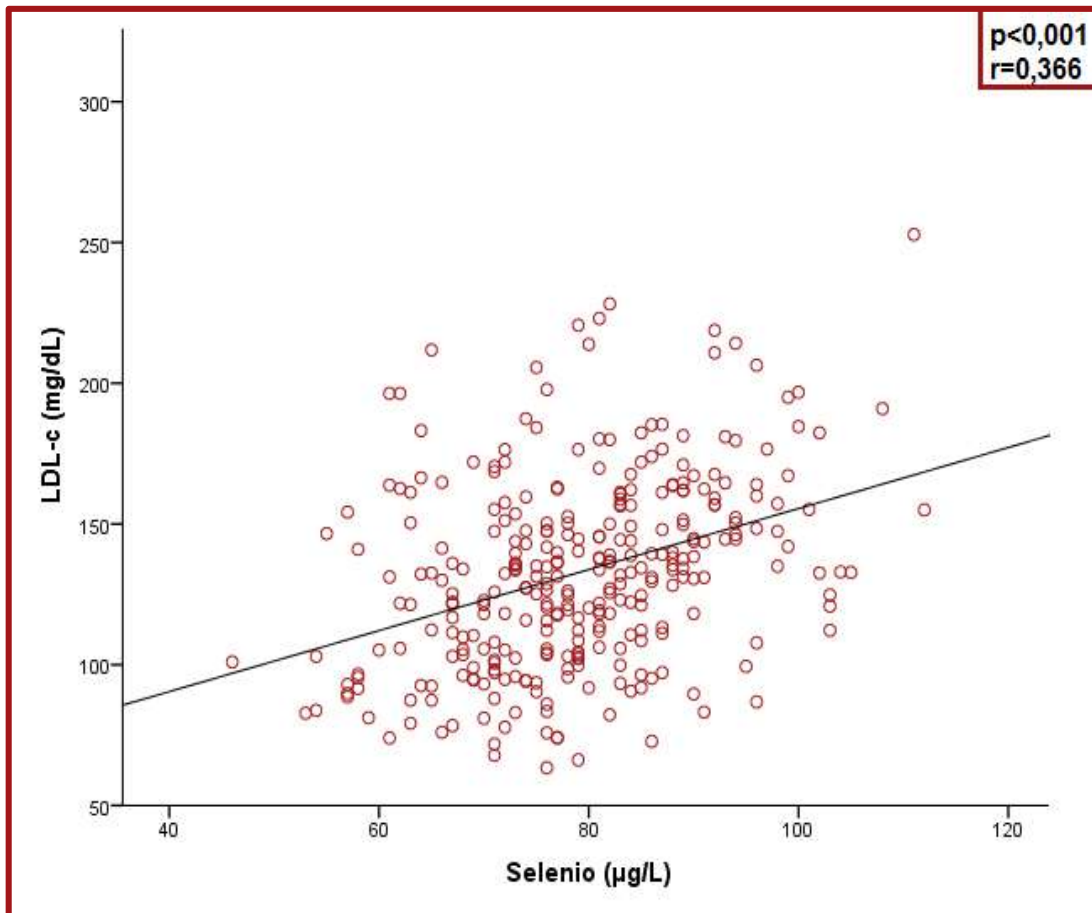


**Figura 16. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de triglicéridos en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de LDL-c en mujeres también encontramos una asociación positiva ( $r= 0,366$ ,  $p< 0,001$ ).

Figura 17.

Sin embargo, en hombres no se encontró esta asociación ( $r= -0,022$ ,  $p= 0,867$ ).



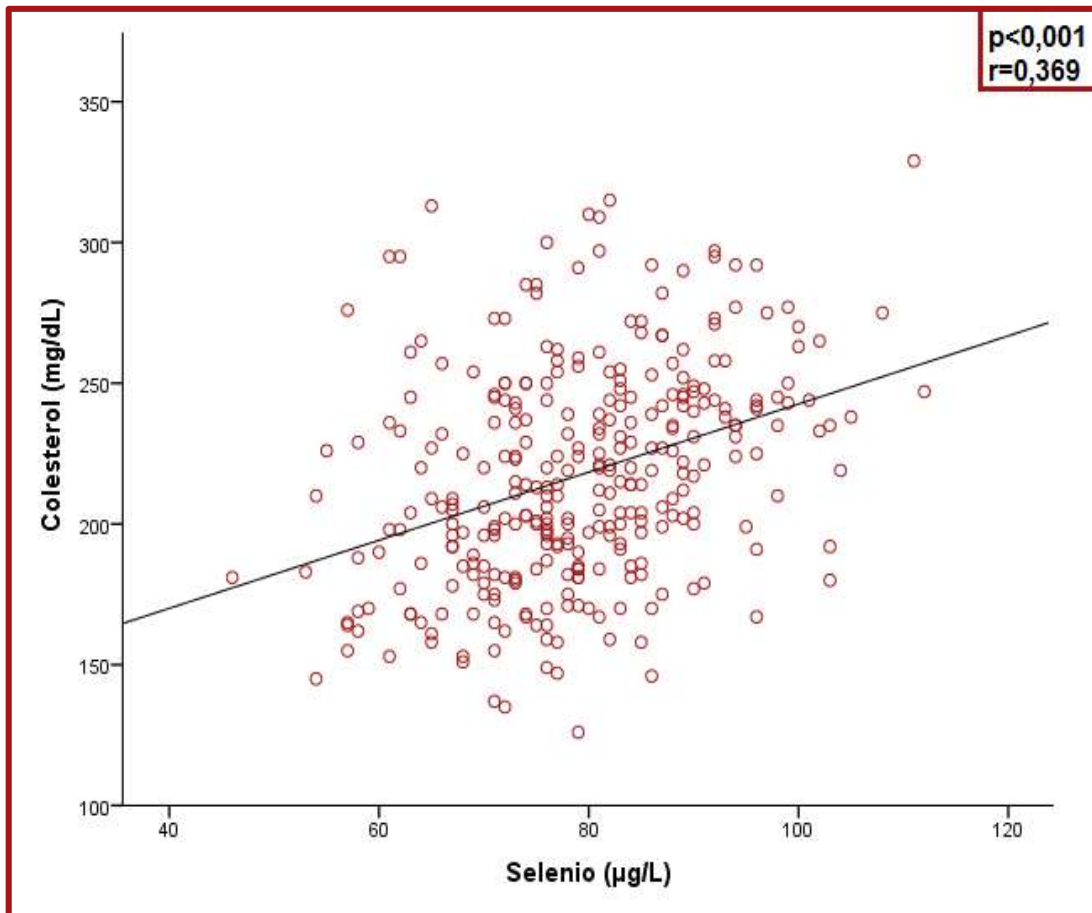
**Figura 17. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de LDL-c en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de colesterol en mujeres también encontramos una asociación positiva ( $r= 0,369$ ,  $p< 0,001$ ).

Figura 18.

Sin embargo, en hombres no se encontró esta asociación ( $r= -0,039$ ,  $p= 0,766$ ).



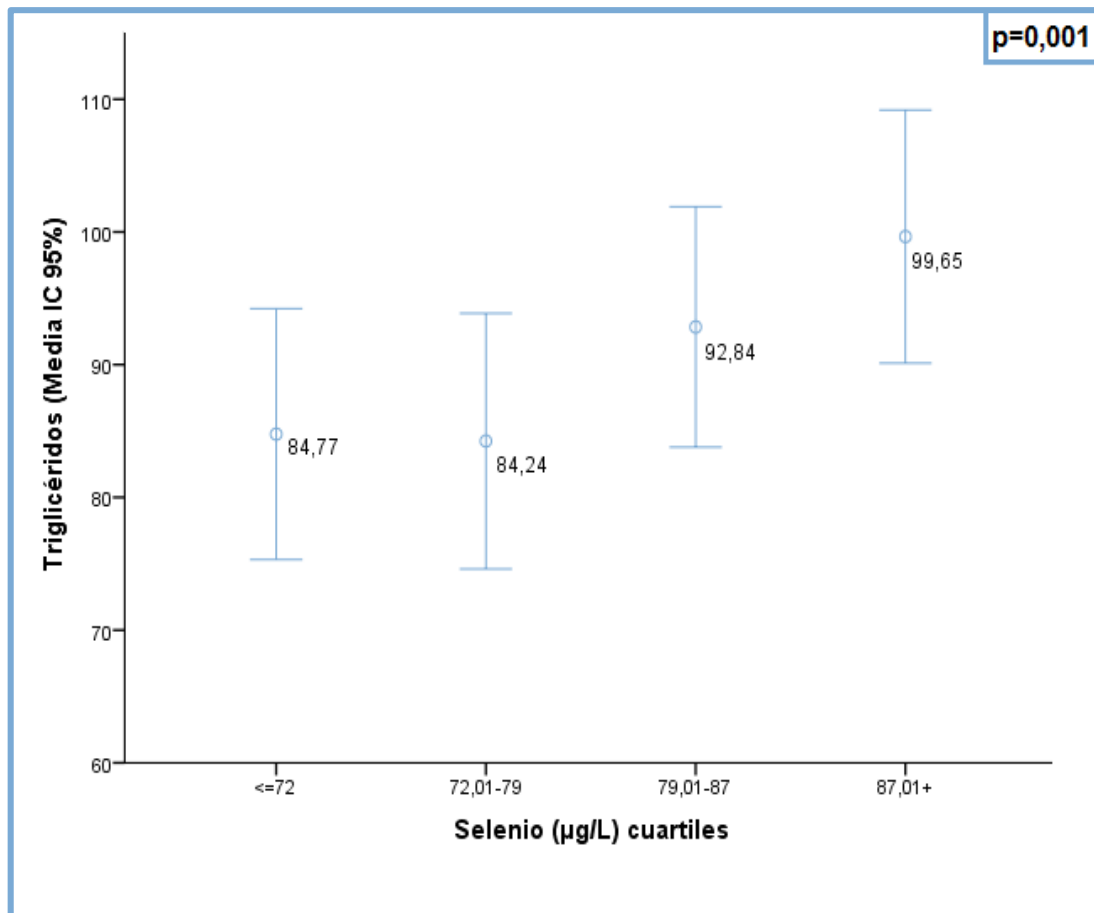


**Figura 18. Correlación entre las concentraciones de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

#### **1.3.4.3. Asociación entre el selenio sérico por cuartiles y el perfil lipídico**

Se analizó la asociación entre la concentración de selenio por cuartiles y el perfil lipídico, y se obtuvo una media de concentración de triglicéridos para el primer cuartil de 84,77 mg/dL (DE: 47,42), para el segundo cuartil de 84,24 mg/dL (DE: 47,284), para el tercer cuartil de 92,84 mg/dL (DE: 42,49)

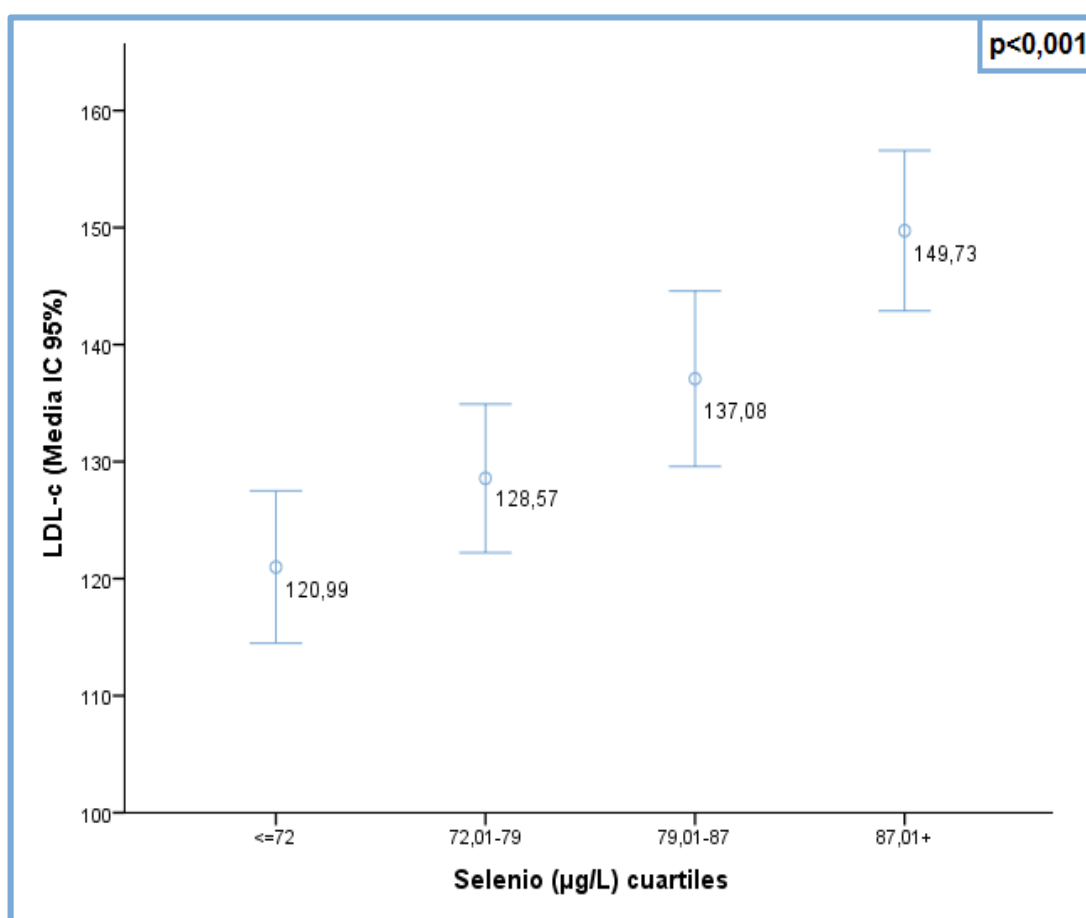
y para el cuarto cuartil de 99,65 mg/dL (DE: 45,80), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). Figura 19.



**Figura 19. Concentración de triglicéridos según cuartiles de selenio en suero (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

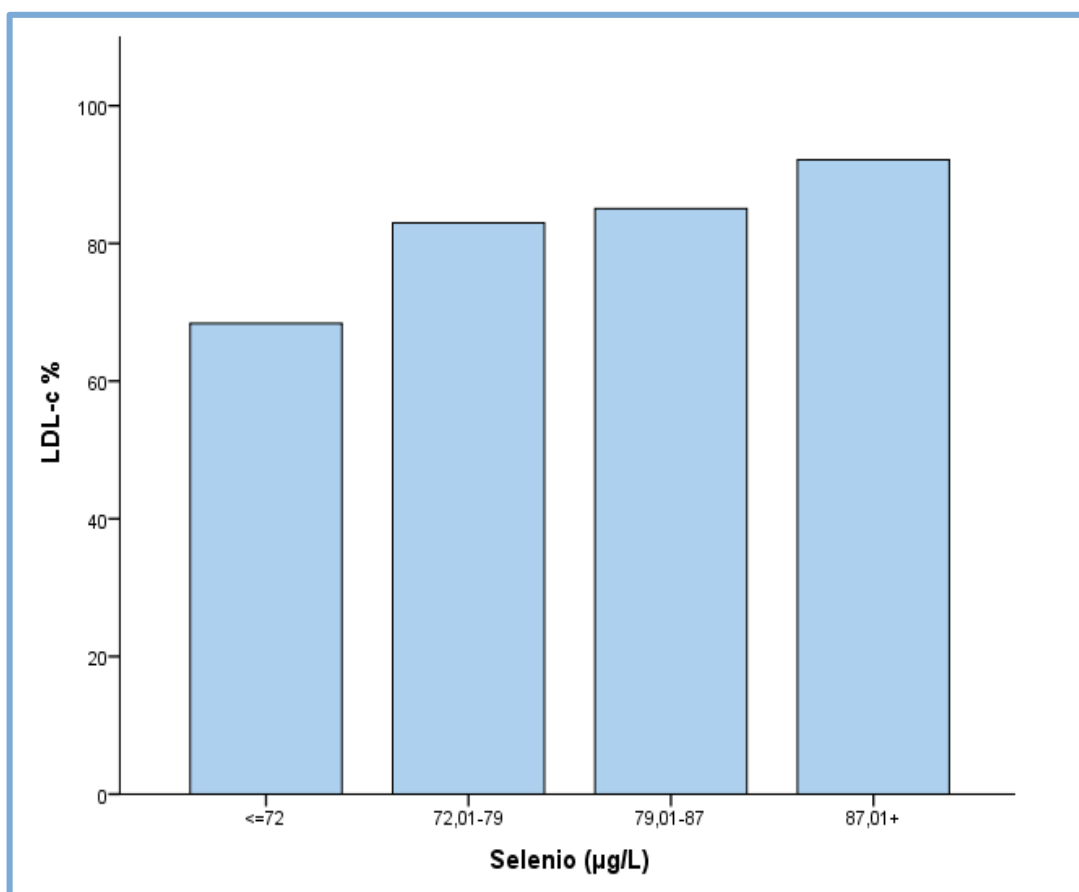
Se obtuvo una media de concentración de LDL-c para el primer cuartil de las concentraciones de selenio en suero de 120,99 mg/dL (DE: 32,47), para el segundo cuartil de 128,57 mg/dL (DE: 31,00 para el tercer cuartil de 137,08 mg/dL (DE: 35,16) y para el cuarto cuartil de 149,73 mg/dL (DE: 32,50), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

Figura 20.



**Figura 20. Concentración de LDL-c según cuartiles de selenio en suero (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Al estudiar las concentraciones de selenio en suero por cuartiles, vemos que a medida que aumentan las concentraciones de selenio aumenta de manera significativa ( $p < 0,001$ ) el porcentaje de participantes que presentan una concentración de LDL-c superior a 100 mg/dL. Figura 21.

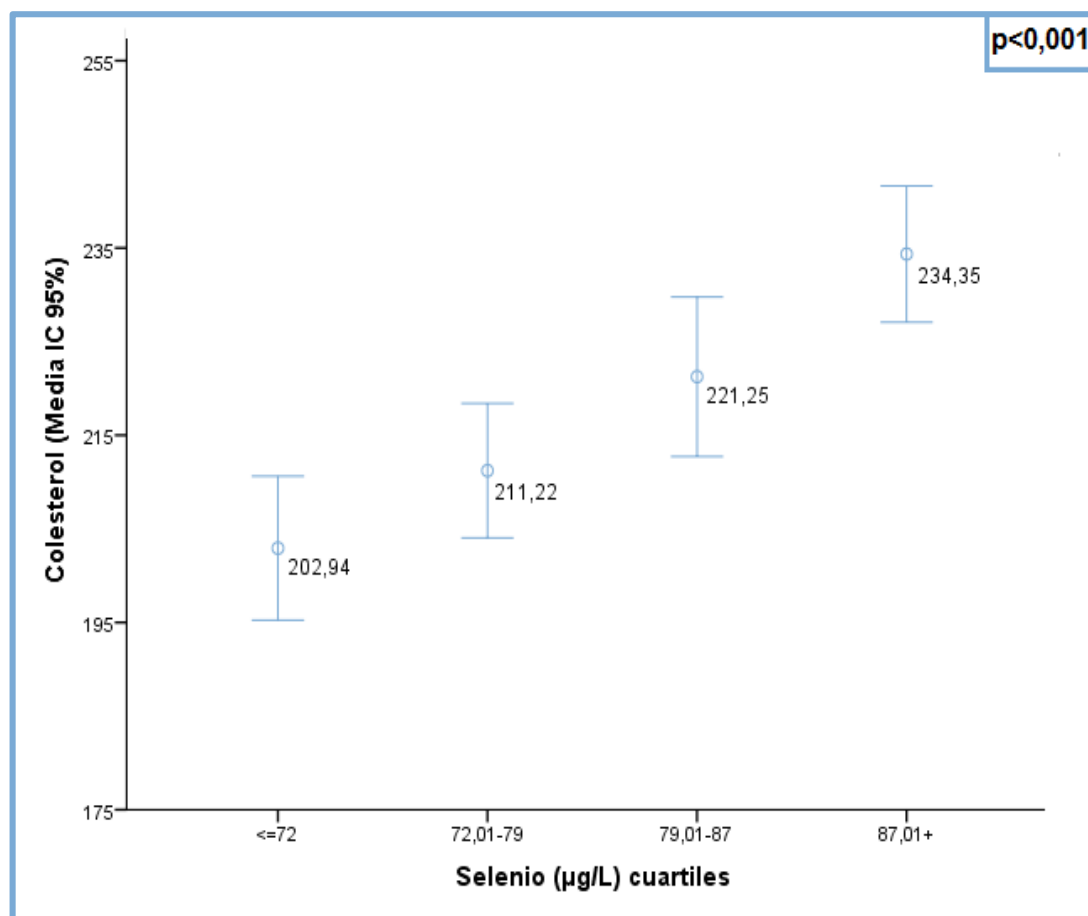


**Figura 21. Porcentaje de participantes en el estudio con concentración de LDL-c >100 mg/dL en función de los percentiles de selenio en suero (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

Se obtuvo una media de concentración de HDL-c para el primer cuartil de las concentraciones de selenio en suero de 65,10 mg/dL (DE: 14,74), para el segundo cuartil de 65,90 mg/dL (DE: 13,54), para el tercer cuartil de 65,61 mg/dL (DE: 13,98) y para el cuarto cuartil de 65,60 mg/dL (DE: 14,67), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichos valores ( $p= 0,914$ ).

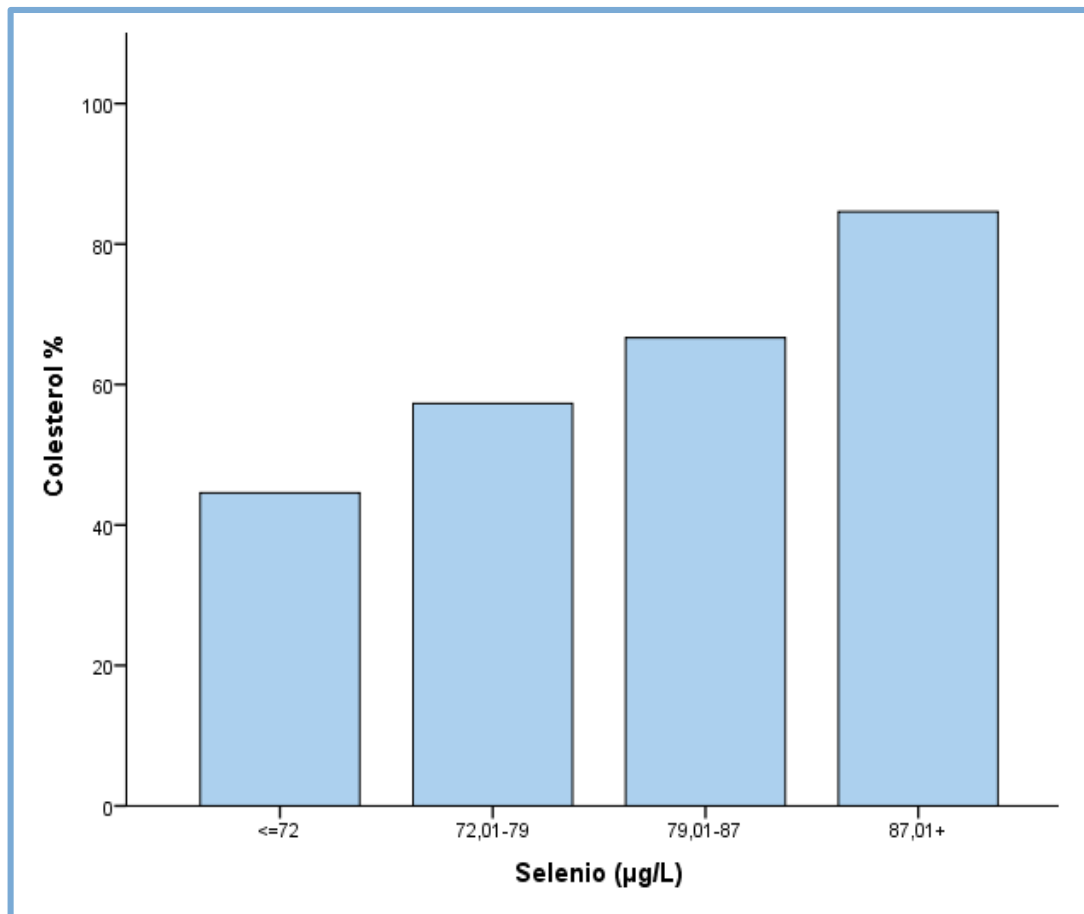
Se obtuvo una media de concentración de colesterol para el primer cuartil de las concentraciones de selenio en suero de 202,94 mg/dL (DE: 38,54), para el segundo cuartil de 211,22 mg/dL (DE: 35,30), para el tercer cuartil de 221,25 mg/dL (DE: 39,97) y para el cuarto cuartil de 234,35 mg/dL (DE: 34,97), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Figura 22.



**Figura 22. Concentración de colesterol según cuartiles de selenio en suero (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

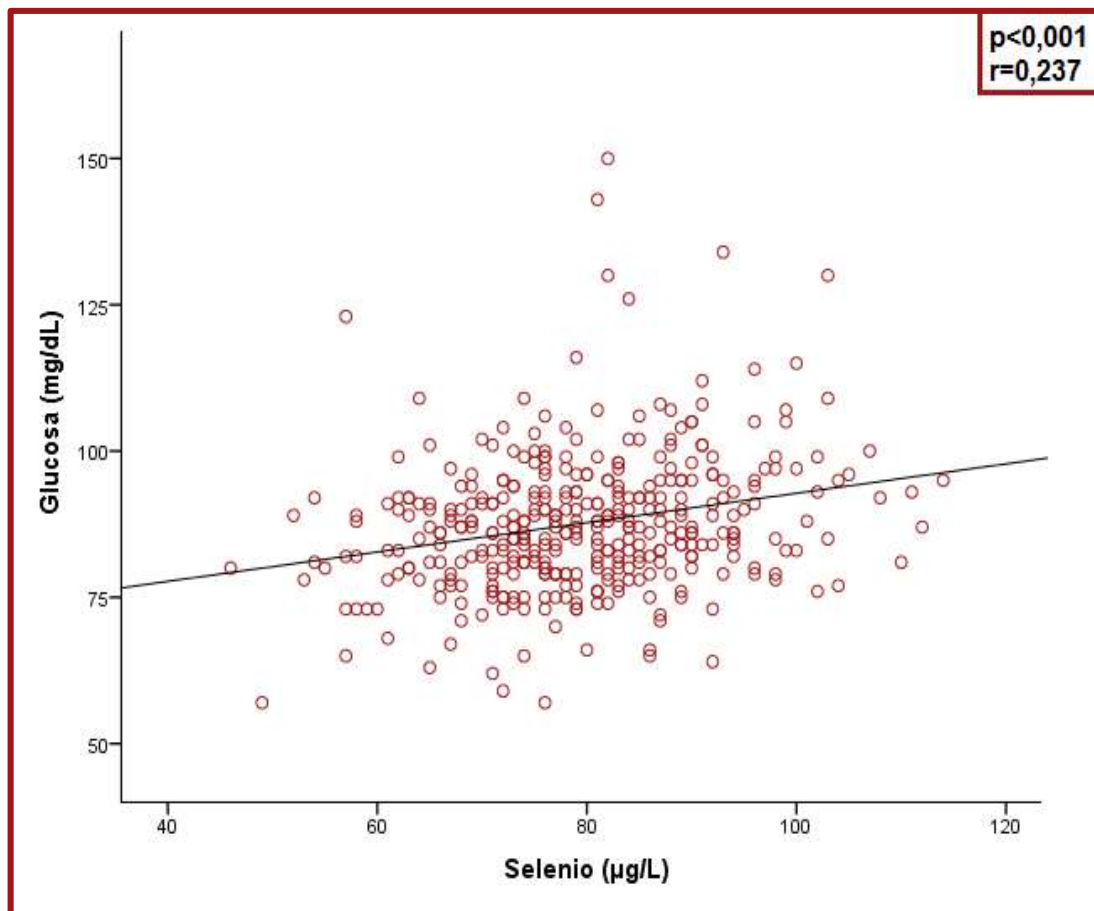
Al estudiar las concentraciones de selenio en suero por cuartiles, vemos que a medida que aumentan las concentraciones de selenio aumenta de manera significativa ( $p < 0,001$ ) el porcentaje de participantes que presentan una concentración de colesterol superior a 200 mg/dL. Figura 23.



**Figura 23. Porcentaje de participantes en el estudio con concentración de colesterol  $>200$  mg/dL en función de los percentiles de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ). Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

### 1.3.5. Asociación con la diabetes mellitus tipo 2

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de selenio en suero y las de glucosa en la población de estudio ( $r=0,237$ ,  $p<0,001$ ), recogida en la figura 24.



**Figura 24. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de glucosa en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de selenio en participantes con concentraciones de glucosa < 126 mg/dL (79,50 µg/L; DE: 11,60) y en participantes con concentraciones de glucosa ≥ 126 mg/dL (88,20 µg/L; DE: 9,62) ( $p = 0,096$ ).

#### **1.3.6. Asociación con el IMC**

No se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y el IMC ( $r = 0,095$ ,  $p = 0,074$ ).



## **1.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA POBLACIÓN LABORAL DEL HCSC**

### **1.4.1. Factores de confusión**

Se realizó el análisis multivariado de regresión lineal múltiple con el fin de ajustar por aquellos factores que pudieran influir en las concentraciones de selenio en suero. Se incluyeron en el análisis tanto las variables que presentaron asociación significativa en el análisis univariado como las clínicamente relevantes. En la tabla 22 se recogen los datos del análisis lineal múltiple ajustado por edad, sexo, estado civil, índice de masa corporal, hábito tabáquico, suplementos de calcio, concentraciones de ferritina y hemoglobina, concentraciones de zinc y cobre y concentración de glucosa.

**Tabla 22. Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	$\beta$	IC 95% $\beta$		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Edad</b>	0,223	0,101	0,345	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo</b>	3,469	-0,568	7,506	0,092
<b>Casado/a</b>	2,374	-0,273	5,021	0,079
<b>Divorciado/a</b>	2,693	-2,293	7,680	0,289
<b>Viudo/a</b>	-9,668	-17,234	-2,102	<b>0,012</b>
<b>Obesidad</b>	0,071	-4,166	4,308	0,974
<b>Sobrepeso</b>	-2,387	-5,078	0,303	0,082
<b>Tabaco</b>	-0,716	-3,579	2,148	0,623
<b>Suplementos de Calcio</b>	3,949	0,059	7,838	<b>0,047</b>
<b>Ferritina</b>	0,005	-0,011	0,020	0,535
<b>Hemoglobina</b>	-0,022	-1,268	1,224	0,973
<b>Zinc</b>	0,126	0,013	0,238	<b>0,028</b>
<b>Cobre</b>	0,039	-0,007	0,084	0,095
<b>Glucosa</b>	0,172	0,062	0,281	<b>0,002</b>

Las concentraciones de selenio en suero en hombres fueron superiores a las de las mujeres, si bien no fue estadísticamente significativo ( $p=0,092$ ).

Los participantes que declararon ser viudos presentaron 9,668  $\mu\text{g/L}$  de concentración media de selenio menos que el resto de participantes ( $p=0,012$ ).

Los participantes que tomaban suplementos de calcio presentaron en media 3,9 veces más concentración de selenio en suero ( $p=0,047$ ) que los que no tomaban suplementos de calcio.

#### **1.4.2. Efecto del selenio sobre el perfil lipídico**

##### **1.4.2.1. Efecto del selenio sobre el colesterol**

Se ajustaron dos modelos de regresión logística, el primero de ellos muestra el efecto bruto del selenio sobre los altos niveles de colesterol.

En el segundo modelo de regresión logística se ajustó el efecto del selenio por aquellos factores que se relacionaron de manera significativa en el análisis univariado con las concentraciones de selenio y aquellos factores que influyen en la concentración de colesterol. En la tabla 23 se detalla el modelo 2 en el que se ajustó por edad, sexo, estado civil, índice de masa corporal, concentración de glucosa, realización de ejercicio físico, hábito tabáquico e hipertensión. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de selenio en suero superior a la media de selenio ( $79,5 \mu\text{g/L}$ ) tenían 2,04 veces más de probabilidad de presentar una concentración de colesterol más alta que aquellos participantes cuya concentración de selenio en suero era inferior a  $79,5 \mu\text{g/L}$ , ( $\text{OR}= 2,04$ ; IC 95% 1,21-3,43;  $p= 0,007$ ).

**Tabla 23. Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de colesterol  $\geq 200$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Selenio</b>	2,037	1,209	3,431	<b>0,007</b>
<b>Edad</b>	0,098	1,072	1,134	<0,001
<b>Sexo</b>	1,375	0,690	2,740	0,365
<b>Viudo/a</b>	0,889	0,168	4,720	0,890
<b>IMC</b>	0,990	0,925	1,059	0,769
<b>Glucosa</b>	0,988	0,965	1,012	0,335
<b>Ejercicio físico</b>	1,123	0,679	1,857	0,652
<b>Tabaco</b>	0,963	0,526	1,765	0,904
<b>Hipertensión</b>	0,982	0,190	5,083	0,983

IMC: Índice de Masa Corporal

En el Modelo 3, se ajustó además de por estos factores, por concentraciones de zinc y de cobre, tal y como se refleja en la tabla 24. Al introducir en la regresión logística las concentraciones de zinc y cobre en suero, el efecto del selenio sobre la concentración de colesterol mantiene la significación estadística ( $p= 0,011$ ).

**Tabla 24. Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de colesterol  $\geq 200$  mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Selenio</b>	1,977	1,167	3,349	<b>0,011</b>
<b>Edad</b>	1,103	1,072	1,135	<0,001
<b>Sexo</b>	1,333	0,629	2,828	0,453
<b>Viudo/a</b>	0,829	0,154	4,475	0,828
<b>IMC</b>	0,985	0,919	1,054	0,655
<b>Glucosa</b>	0,990	0,966	1,014	0,414
<b>Ejercicio físico</b>	1,109	0,667	1,842	0,690
<b>Tabaco</b>	0,949	0,514	1,752	0,866
<b>Hipertensión</b>	1,074	0,204	5,641	0,933
<b>Zinc</b>	1,025	1,000	1,051	0,055
<b>Cobre</b>	1,006	0,996	1,016	0,229

IMC: Índice de Masa Corporal

En la tabla 25 se resume el efecto bruto de la concentración de selenio en suero sobre la concentración de colesterol, el modelo 2 y el modelo 3.

**Tabla 25. Resumen de los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Se<math>\geq</math>79,5*</b>	2,89	1,85	4,53	<0,001
<b>Se<math>\geq</math>79,5**</b>	2,04	1,21	3,43	0,007
<b>Se<math>\geq</math>79,5***</b>	1,98	1,17	3,35	0,011

\*Modelo 1: Efecto bruto.

\*\*Modelo 2: ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, glucosa, ejercicio físico, hábito tabáquico e hipertensión arterial.

\*\*\*Modelo 3: ajustado por el Modelo 2 y por zinc y cobre.

#### **1.4.2.2. Efecto del selenio sobre el LDL-c**

Se ajustaron dos modelos de regresión logística, el primero de ellos muestra el efecto bruto del selenio sobre los altos niveles de LDL-c.

En el segundo modelo de regresión logística se ajustó el efecto del selenio por aquellos factores que se relacionaron de manera significativa en el análisis univariado con las concentraciones de selenio y aquellos factores que influyen en la concentración de LDL-c. En la tabla 26 se detalla el modelo 2 en el que se ajustó por edad, sexo, estado civil, índice de masa corporal, concentración de glucosa, realización de ejercicio físico, hábito tabáquico e hipertensión. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de selenio en suero superior a la media de selenio (79,5  $\mu$ g/L) tenían 2,53 veces más de probabilidad de presentar una concentración de LDL-c alta que aquellos participantes cuya concentración

de selenio en suero era inferior a 79,5 µg/L, (OR= 2,53; IC 95% 1,43-4,47; p= 0,001).

**Tabla 26. Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de LDL-c  $\geq$  100 mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Selenio</b>	2,081	1,077	4,022	<b>0,029</b>
<b>Edad</b>	1,073	1,040	1,108	<0,001
<b>Sexo</b>	2,063	0,830	5,130	0,119
<b>Viudo/a</b>	1,122	0,129	9,750	0,917
<b>IMC</b>	0,992	0,914	1,076	0,839
<b>Glucosa</b>	0,969	0,942	0,996	0,024
<b>Ejercicio físico</b>	0,769	0,422	1,401	0,390
<b>Tabaco</b>	0,974	0,484	1,960	0,940
<b>Hipertensión</b>	1,303	0,149	11,431	0,811

IMC: Índice de Masa Corporal

En el Modelo 3, se ajustó además de por estos factores, por concentraciones de zinc y de cobre, tal y como se refleja en la tabla 27. Al introducir en la regresión logística las concentraciones de zinc y cobre en suero, el efecto del selenio sobre la concentración de LDL-c mantiene la significación estadística (p= 0,034).

**Tabla 27. Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del selenio sobre la concentración de LDL-c  $\geq$  100 mg/dL. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Selenio</b>	2,045	1,055	3,967	<b>0,034</b>
<b>Edad</b>	1,074	1,040	1,108	<0,001
<b>Sexo</b>	2,016	0,757	5,370	0,161
<b>Viudo/a</b>	1,080	0,123	9,469	0,945
<b>IMC</b>	0,991	0,912	1,075	0,821
<b>Glucosa</b>	0,969	0,943	0,997	0,029
<b>Ejercicio físico</b>	0,753	0,412	1,376	0,356
<b>Tabaco</b>	0,979	0,484	1,978	0,952
<b>Hipertensión</b>	1,396	0,156	12,487	0,765
<b>Zinc</b>	1,015	0,985	1,046	0,320
<b>Cobre</b>	1,004	0,994	1,015	0,437

IMC: Índice de Masa Corporal

En la tabla 28 se resume el efecto bruto de la concentración de selenio en suero sobre la concentración de LDL-c, el modelo 2 y el modelo 3.



**Tabla 28. Resumen de los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	OR	IC 95% OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Se<math>\geq</math>79,5*</b>	2,53	1,43	4,47	0,001
<b>Se<math>\geq</math>79,5**</b>	2,08	1,08	4,02	0,029
<b>Se<math>\geq</math>79,5***</b>	2,05	1,06	3,97	0,034

\*Modelo 1: Efecto bruto.

\*\*Modelo 2: ajustado por edad, género, índice de masa corporal, glucosa, ejercicio físico, hábito tabáquico e hipertensión arterial.

\*\*\*Modelo 3: ajustado por el Modelo 2 y por zinc y cobre.

## 1.5. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA POBLACIÓN LABORAL DE MUJERES DEL HCSC

Al aplicar el análisis multivariado de regresión lineal múltiple únicamente al grupo de mujeres de la población estudiada (n=315), se ha hallado que la edad, el estado civil, la concentración de zinc y la concentración de glucosa son factores asociados independientemente con las concentraciones de selenio en suero. Tabla 29

**Tabla 29. Análisis multivariado de regresión lineal múltiple de mujeres. Hospital Clínico San Carlos, 2008.**

	$\beta$	IC 95% $\beta$		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Edad</b>	0,331	0,114	0,507	<b>&lt;0,001</b>
<b>Menopausia</b>	-0,853	-4,403	2,696	0,636
<b>Embarazo</b>	-9,256	-21,796	3,284	0,147
<b>Casada</b>	1,696	-1,074	4,466	0,229
<b>Divorciada</b>	2,897	-2,141	7,934	0,259
<b>Viuda</b>	-11,223	-18,552	-3,893	<b>0,003</b>
<b>Obesidad</b>	-0,876	-5,317	3,564	0,698
<b>Sobrepeso</b>	-2,239	-5,113	0,625	0,125
<b>Tabaco</b>	-1,242	-4,276	1,793	0,421
<b>Suplementos de Calcio</b>	2,961	-1,087	7,010	0,151
<b>Ferritina</b>	0,014	-0,007	0,036	0,177
<b>Hemoglobina</b>	-0,327	-0,956	1,610	0,616
<b>Zinc</b>	0,122	0,003	0,241	<b>0,045</b>
<b>Cobre</b>	0,030	-0,015	0,076	0,191
<b>Glucosa</b>	0,169	0,053	0,284	<b>0,004</b>

En el grupo de mujeres, por cada año de edad se produce un aumento de 0,331  $\mu\text{g/L}$  en la concentración de selenio en suero.

La viudedad se asocia de forma significativa e independiente con la concentración de selenio en suero, de forma que las mujeres que declararon ser viudas presentaron 11,223  $\mu\text{g/L}$  de concentración media de selenio menos que el resto de mujeres participantes en el estudio.

Se ha hallado que las concentraciones de zinc y de glucosa producen aumentos en los niveles de selenio sérico.

## **2. POBLACIÓN INFANTIL**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE VIDA Y AFICIONES**

En el estudio participaron 162 niños de 0 a 18 años de edad, de ambos sexos, atendidos en régimen de consulta ambulatoria en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El pediatra cumplimentó el cuestionario EPLINFA® de todos los participantes durante el transcurso de la consulta clínica.

Las características sociodemográficas de la población se recogen en la tabla 30.

En el estudio han participado 91 niños (56,2%) y 71 niñas (43,8%). La media de edad fue de 7,70 años (DE: 4,43).

El 80,1% (n= 109) de los niños participantes eran de nacionalidad española, el 30,6% (n=41) de los padres y el 38,4% (n=53) de las madres de los niños tenían estudios universitarios.

**TABLA 30. Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

N		n	Porcentaje (%)	
SEXO	162	Masculino	91	56,2
		Femenino	71	43,8
NACIONALIDAD	136	Española	109	80,1
		Otra	27	19,9
NIVEL DE ESTUDIOS DEL PADRE	134	Sin estudios	8	6
		Primarios	40	29,9
		Secundarios	45	33,6
		Universitarios	41	30,6
NIVEL DE ESTUDIOS DE LA MADRE	138	Sin estudios	8	5,8
		Primarios	39	28,3
		Secundarios	38	27,5
		Universitarios	53	38,4

N		n	Media	DE
EDAD	162		7,70	4,43
		Niños 91	7,64	4,41
		Niñas 71	7,78	4,49

DE: Desviación estándar

En la tabla 31 se recogen las características constitucionales y de hábitos de vida de la población estudiada. Las medias de peso y talla fueron 30,72 Kg (DE: 16,87) y 125,33 cm (DE: 28,50), respectivamente. El 20% (n=14) presentaba bajo peso, el 51,4% (n=36) presentaba peso normal, el 20% (n=14) de los niños tenía sobrepeso y un 8,6% (n=6) eran obesos. El 33,6% (n=44) de los padres y el 15,9% (n=22) de las madres de los niños eran fumadores.

**TABLA 31. Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

N		n	Porcentaje (%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	70		
		Bajo peso	14
		Normal	36
		Sobrepeso	14
		Obeso	6
HÁBITO TABÁQUICO DEL PADRE	131	44	33,6
HÁBITO TABÁQUICO DE LA MADRE	138	22	15,9
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS	45	2	4,4

IMC: índice de Masa Corporal.

Bajo peso = IMC < P5; normal ≥ P5 y < P85; sobrepeso ≥ P85 y < P95; obeso ≥ P95

## 2.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Con el fin de evaluar el estado de salud de los niños participantes y descartar alguna patología asociada que pudiera interferir con los objetivos de este estudio, se analizaron una serie de parámetros bioquímicos generales.

### 2.2.1. Parámetros bioquímicos

En la tabla 32 se muestran los datos analíticos del perfil bioquímico realizado.

La mayoría de los datos se encuentran dentro de los intervalos de referencia.

**TABLA 32. Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	Media	DE	Mínimo	Máximo
ALBÚMINA (g/dL)	4,44	0,26	3,6	5,0
FÓSFORO(g/dL)	5,07	0,58	3,1	6,5
COLESTEROL (mg/dL)	158,39	29,45	55	263
HIERRO (µg/dL)	74,97	33,05	9	147
CERULOPLASMINA (ng/dL)	29,01	6,12	18,60	44,80

DE: Desviación estándar

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
PCR(mg/L)	0,29	0,29-0,29	0,29	5,15
Proteínas(mg/dL)	7,10	6,80-7,40	6,10	11,6
Calcio((mg/dL)	10,00	9,73-10,70	9,00	11,00
Ferritina (ng/mL)	26,95	16,65-42,12	5,40	122,20

PCR: Proteína C reactiva

RIC: rango intercuartílico

### 2.2.2. Elementos traza

Se estudiaron las concentraciones de zinc y cobre de la población de estudio. En la tabla 33 se recogen las medias de las concentraciones de estos elementos traza esenciales.

**TABLA 33. Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	Media	DE
<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	89,88	12,73
<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	124,21	28,57

DE: Desviación estándar

En la tabla 34 se recogen los percentiles de las concentraciones de los elementos traza estudiados

**TABLA 34. Percentiles de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máy
<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	72,0	80,0	82,0	91,0	97,0	105,0	109,6	55	121
<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	89,9	102,0	103,7	119,5	135,3	160,0	180,3	66	224

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Así mismo se estudiaron las concentraciones de estos elementos traza en niños y en niñas. Las niñas presentaron una media de cobre superior a la



de los niños, mientras que las medias de zinc fueron superiores en los niños, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tabla 35.

**TABLA 35. Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)*</b>	<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)*</b>
<b>Niñas</b>	89,56 (12,53)	124,41 (27,30)
<b>Niños</b>	90,13 (12,94)	124,05 (29,69)
<b>p</b>	0,786	0,936

\*Media (DE)

En las tablas 36 y 37 se recogen los percentiles de las concentraciones de zinc y cobre en niñas y niños respectivamente.

**TABLA 36. Percentiles de los elementos traza en niñas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>70</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
<b>ZINC (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	73,5	79,4	83,5	89,0	94,0	104,6	110,9	60	121
<b>COBRE (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	94,1	102,2	104,7	118,0	135,0	162,7	187,8	80	196

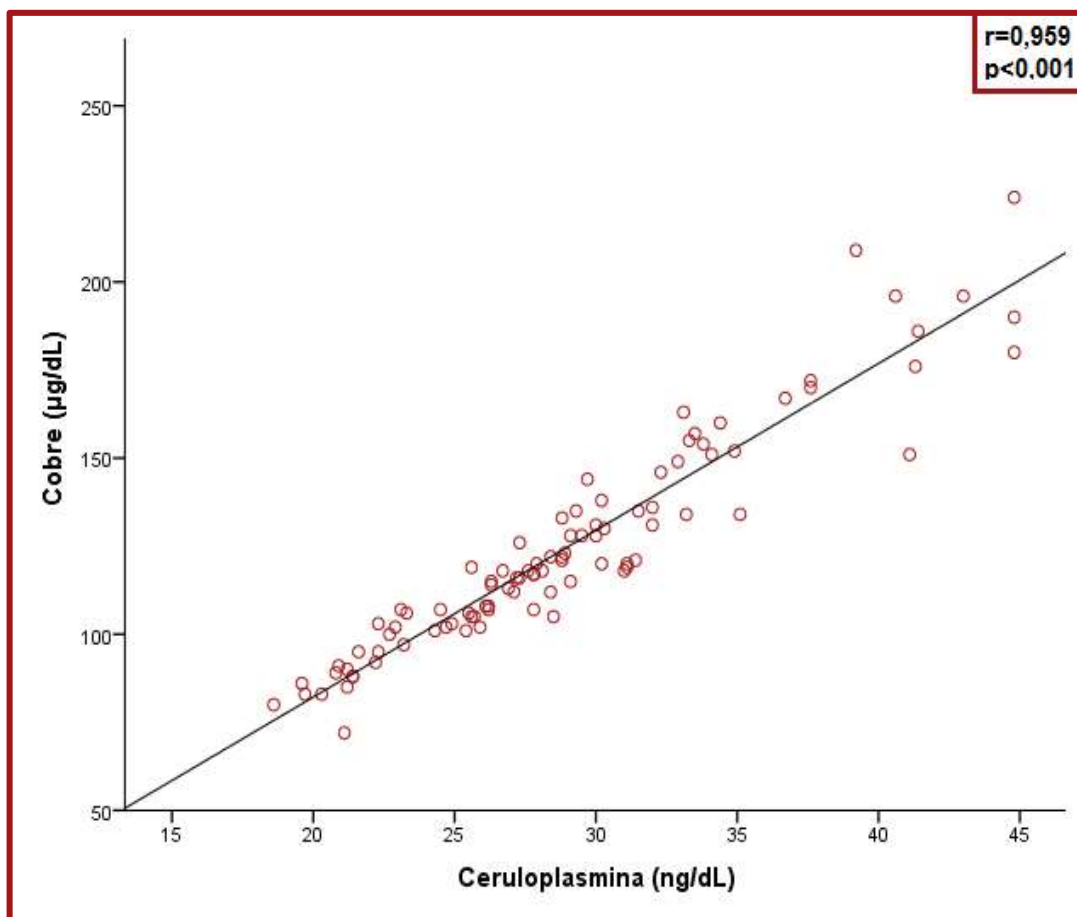
10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

**TABLA 37. Percentiles de los elementos traza en niños de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máx
<b>ZINC</b> (µg/dL)	71,8	80,0	82,0	93,0	98,0	105,0	110,2	55	117
<b>COBRE</b> (µg/dL)	86,9	101,8	103,0	121,5	137,3	157,3	178,2	66	224

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Se encontró asociación entre las concentraciones de cobre y ceruloplasmina en suero ( $r=0,959$ ,  $p<0,001$ ). Figura 25



**Figura 25. Correlación de cobre (µg/dL) y ceruloplasmina en suero (ng/dL) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

### **2.3. CUESTIONARIO EPLINFA®**

Las características sobre el consumo de tabaco se recogen en las tablas 38 y 39.

El 33,6% de los padres y el 15,9% de las madres de la población de estudio declararon ser fumadores.

**TABLA 38. Hábito tabáquico de los padres de la población estudiada.**  
**Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	n	Porcentaje (%)
<b>FUMADOR</b>	44	33,6
<b>NO FUMADOR</b>	87	66,4

**TABLA 39. Hábito tabáquico de las madres de la población estudiada.**  
**Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	n	Porcentaje (%)
<b>FUMADOR</b>	22	15,9
<b>NO FUMADOR</b>	116	84,1

## 2.4. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. MODELO UNIVARIADO

### 2.4.1. Selenio en función de las características sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones

Se ha obtenido una media global de selenio en suero de 69,6 µg/L (DE: 13,9).

De todos los participantes, 36 presentaban concentraciones de selenio en suero  $\leq 60$  µg/L.

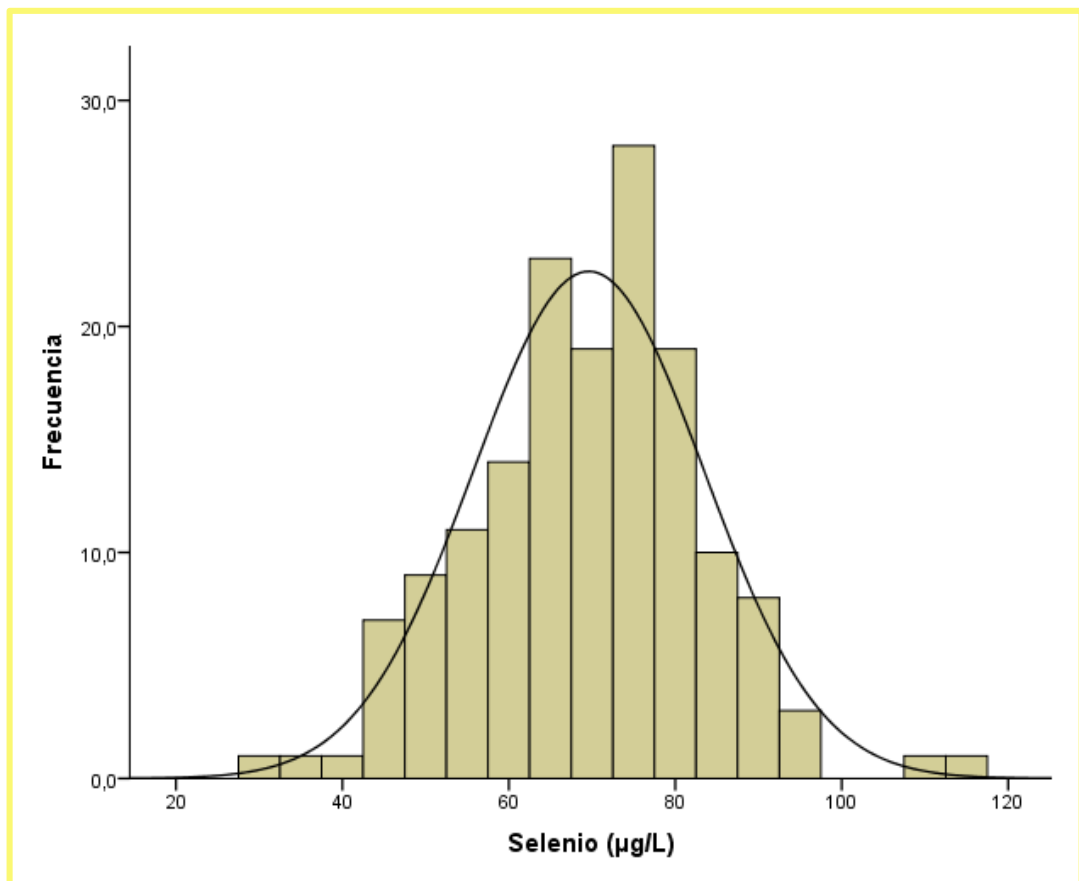
En la tabla 40 se muestran los percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada.

**TABLA 40. Percentiles de la concentración de selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

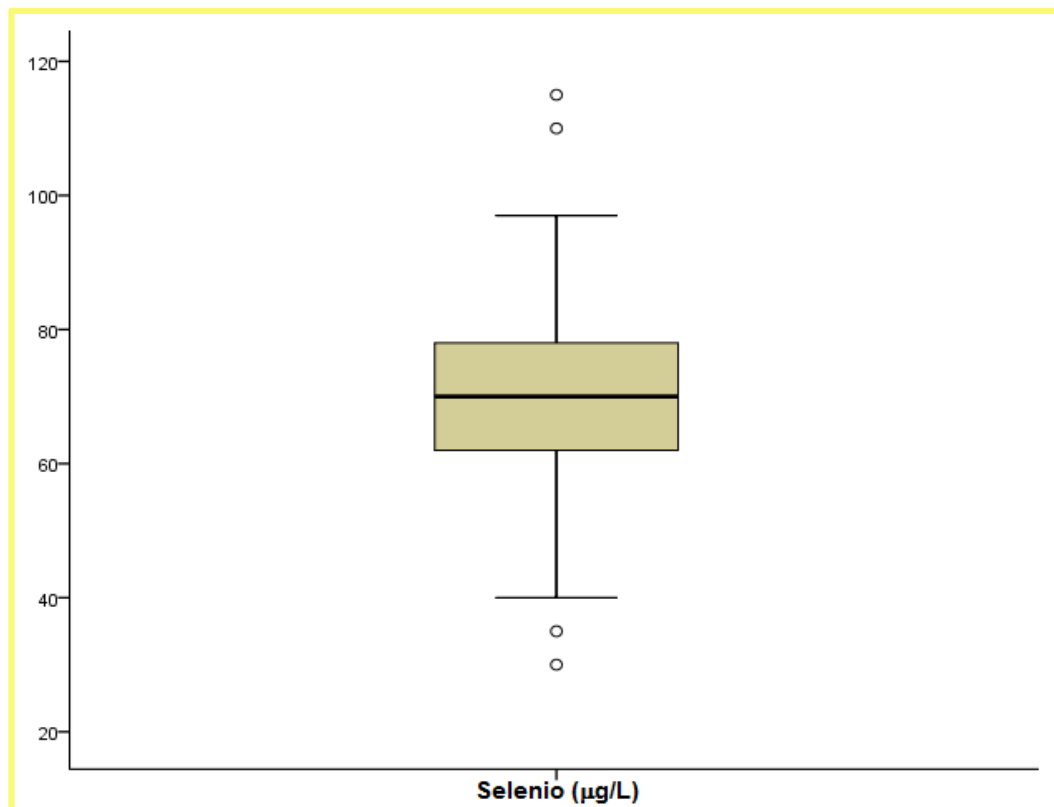
	10	25	50	75	90	95	Mín	Máx
SELENIO (µg/L)	51,0	62,0	70,0	78,0	86,3	91,0	30,0	115,0

10, 25, 50, 75, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

En las figuras 26 y 27 se muestra la distribución de la concentración de selenio en suero en la población de estudio.

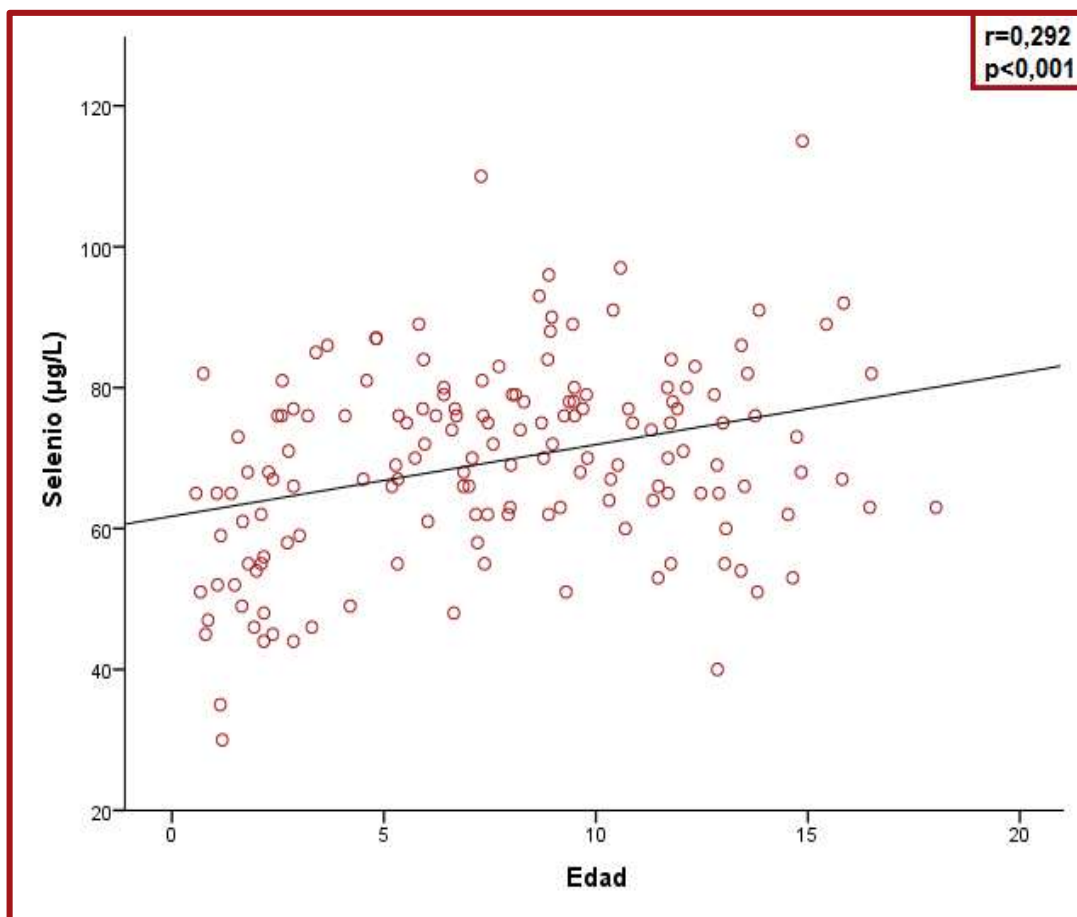


**Figura 26. Histograma de la distribución de la concentración de selenio en suero ( $\mu\text{g/L}$ ) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**



**Figura 27. Distribución de la concentración de selenio en suero (µg/L) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

Se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y la edad ( $r=0,292$ ,  $p<0,001$ ). Figura. 28.



**Figura 28. Correlación de selenio en suero (µg/L) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

También se estudió la relación entre la edad y las concentraciones de selenio en suero mediante la comparación de las medias de selenio mostradas por tres grupos de edad (4 -11,99 meses, 1-4,99 años y 5-18 años).

Se encontraron diferencias significativas ( $p<0,001$ ) entre los distintos grupos de edad. Tabla 41.



**Tabla 41. Concentraciones de selenio en suero según el grupo de edad.**  
**Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

Selenio (µg/L)*	
4-11,99 meses	58,00 (15,52)
1-4,99 años	62,37 (14,67)
5-18 años	72,91 (12,24)
	<b>p&lt;0,001</b>

\*Media (DE)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de selenio en niños (70,21 µg/L; DE: 13,18) y en niñas (68,84 µg/L; DE: 14,73) ( $p=0,542$ ).

En la tabla 42 se presentan las medias de la concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada.

No se encontraron diferencias significativas en función de la nacionalidad, estado civil, nivel de estudios del padre ni nivel de estudios de la madre.

**Tabla 42. Concentración de selenio en suero en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

		<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>
<b>SEXO</b>	Masculino	86	70,21	13,18	0,542
	Femenino	70	68,84	14,73	
<b>NACIONALIDAD</b>	Española	104	68,35	14,51	0,293
	Otras	26	71,54	10,21	
<b>NIVEL DE ESTUDIOS DEL PADRE</b>	Sin estudios	8	69,38	13,28	0,153
	Primarios	37	73,59	14,07	
	Secundarios	44	67,41	13,24	
	Universitarios	39	67,31	13,68	
<b>NIVEL DE ESTUDIOS DE LA MADRE</b>	Sin estudios	8	63,75	16,20	0,576
	Primarios	36	68,78	14,65	
	Secundarios	38	67,95	14,06	
	Universitarios	50	70,62	13,35	

DE: Desviación estándar

En la tabla 43 se presentan las medias de la concentración de selenio en suero en función de los hábitos de vida de la población estudiada.

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,032$ ) en cuanto a los suplementos alimenticios.

En el caso de los padres, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ser fumador y no fumador.

Tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre tener bajo peso, tener normopeso, padecer sobrepeso y tener obesidad.

**Tabla 43. Concentración de selenio en suero en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

		n	Media	DE	p
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Bajo peso	14	63,93	18,12	0,569
	Normal	35	67,46	12,22	
	Sobrepeso	14	67,79	11,60	
	Obeso	6	73,17	1,15	
<b>HÁBITO TABÁQUICO DEL PADRE</b>	Fumador	41	69,34	13,92	0,940
	No fumador	84	69,14	13,86	
<b>HÁBITO TABÁQUICO DE LA MADRE</b>	Fumador	22	68,48	14,09	0,351
	No fumador	110	71,55	13,60	
<b>SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS</b>	Sí	2	54,00	1,41	<b>0,032</b>
	No	42	72,64	11,74	

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

#### 2.4.2. Asociación con ferritina y hierro

Se estudió la posible interacción entre el selenio y la ferritina y hierro de la población estudiada. Tabla 44.

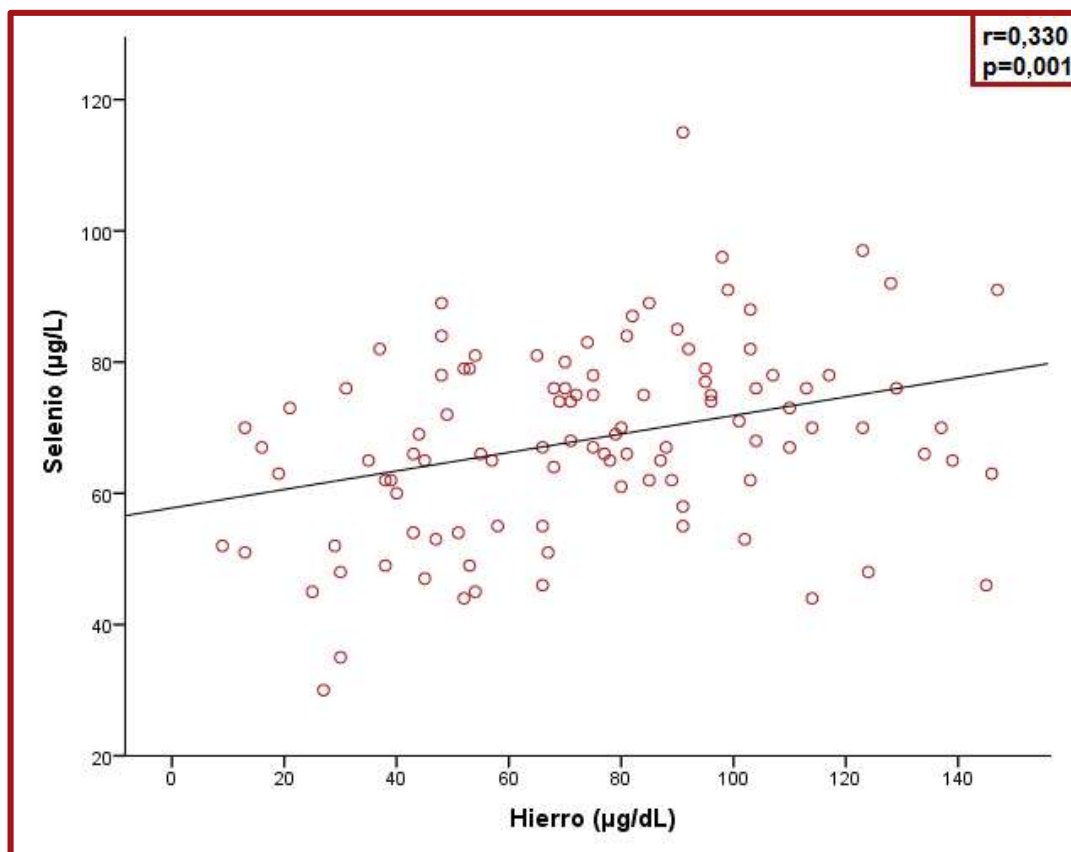
**Tabla 44. Concentraciones de hierro y ferritina en niñas y en niños de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	Ferritina (ng/mL)**	Fe(μg/dL)*
Niñas	28,25 (20,47-44,00)	78,36 (31,45)
Niños	24,30 (15,75-41,30)	71,52 (34,56)
p	0,284	0,282

\*Media (DE)

\*\*Mediana (RIC)

No se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y las concentraciones de ferritina ( $r=0,051$ ,  $p=0,606$ ). No obstante, se halló una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de hierro ( $r=0,330$ ,  $p=0,001$ ), recogida en la figura 29.



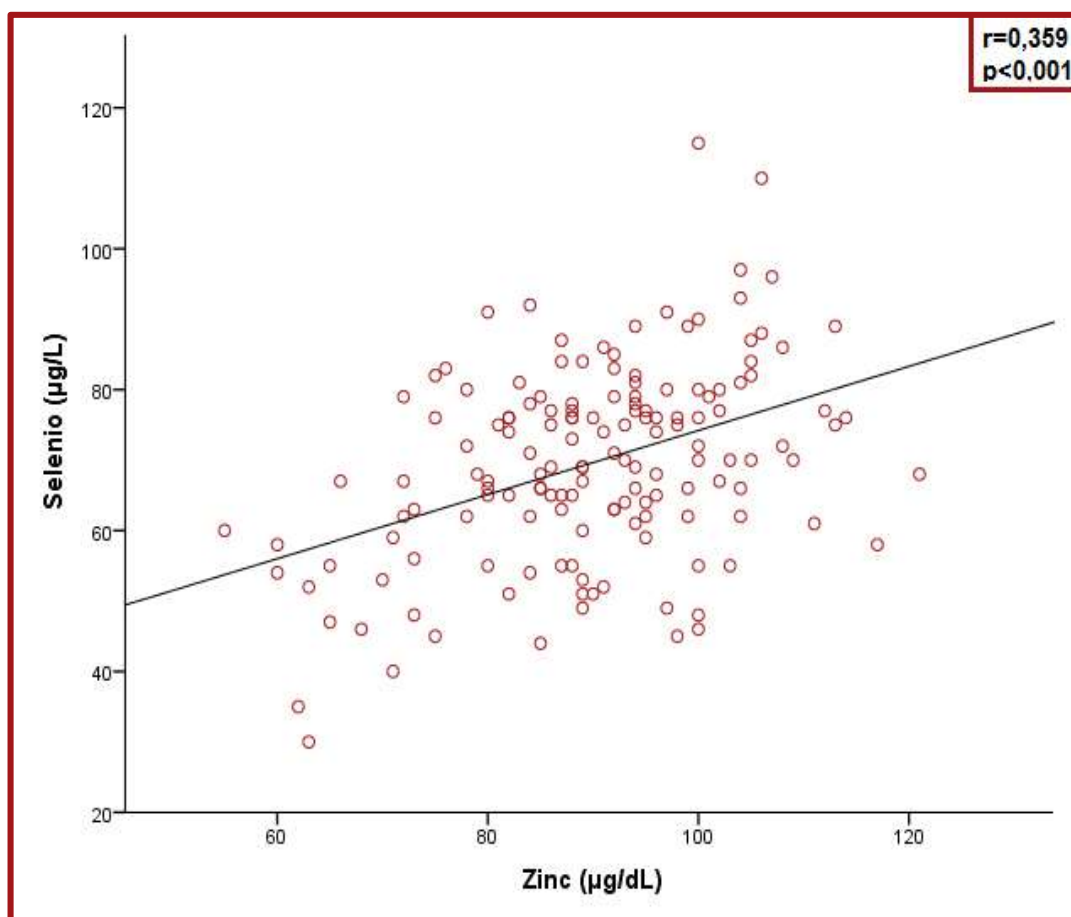
**Figura 29. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de hierro en la población de estudio.**

**Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

#### **2.4.3. Asociación con elementos traza**

Se estudiaron las posibles interacciones entre el selenio y los elementos traza esenciales zinc y cobre.

No se halló correlación entre el selenio en suero y la concentración sérica de cobre. No obstante, se halló una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y las de zinc ( $r=0,359$ ,  $p<0,001$ ), recogida en la figura 30. Tabla 45.



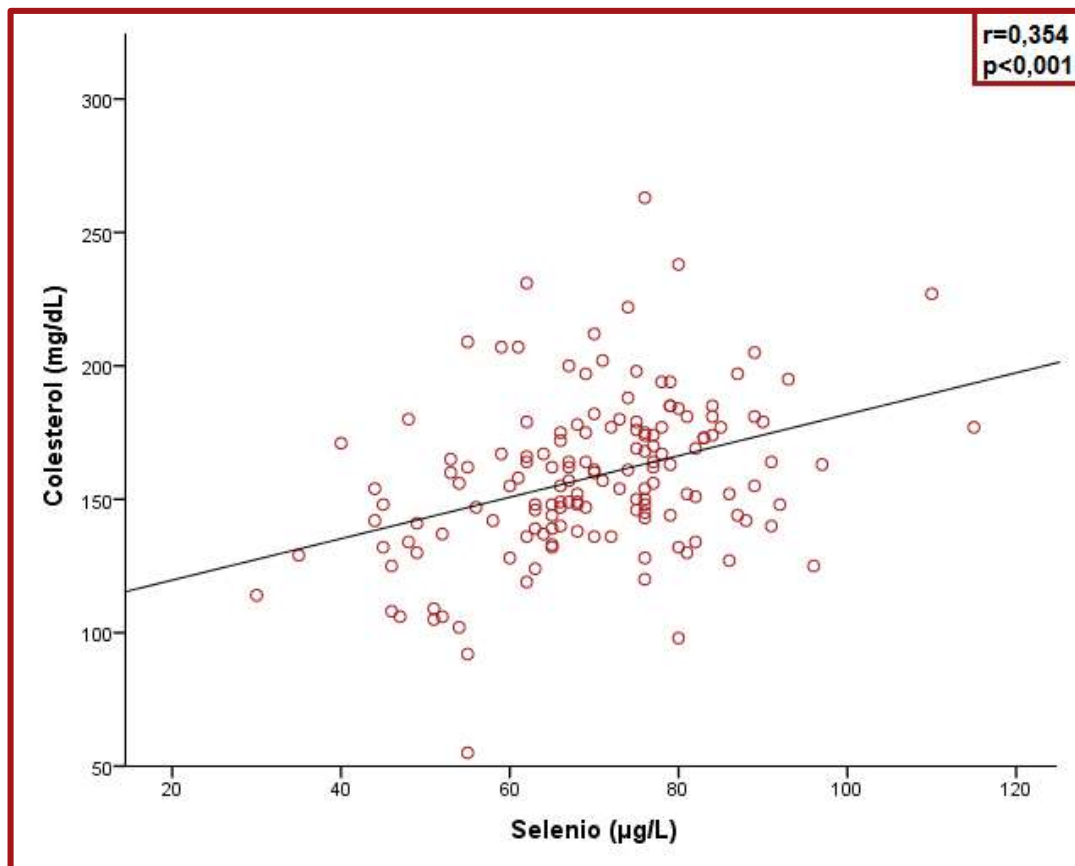
**Figura 30. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de zinc en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

**Tabla 45. Correlación entre elementos traza y selenio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	Zn (µg/dL)	Cu(µg/dL)
r	0,359	-0,041
p	<b>&lt;0,001</b>	0,608

#### 2.4.4. Asociación con el perfil lipídico

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de selenio en suero y las de colesterol en la población de estudio ( $r = 0,354$ ,  $p < 0,001$ ), recogida en la figura 31.



**Figura 31. Correlación entre la concentración de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en la población de estudio.**

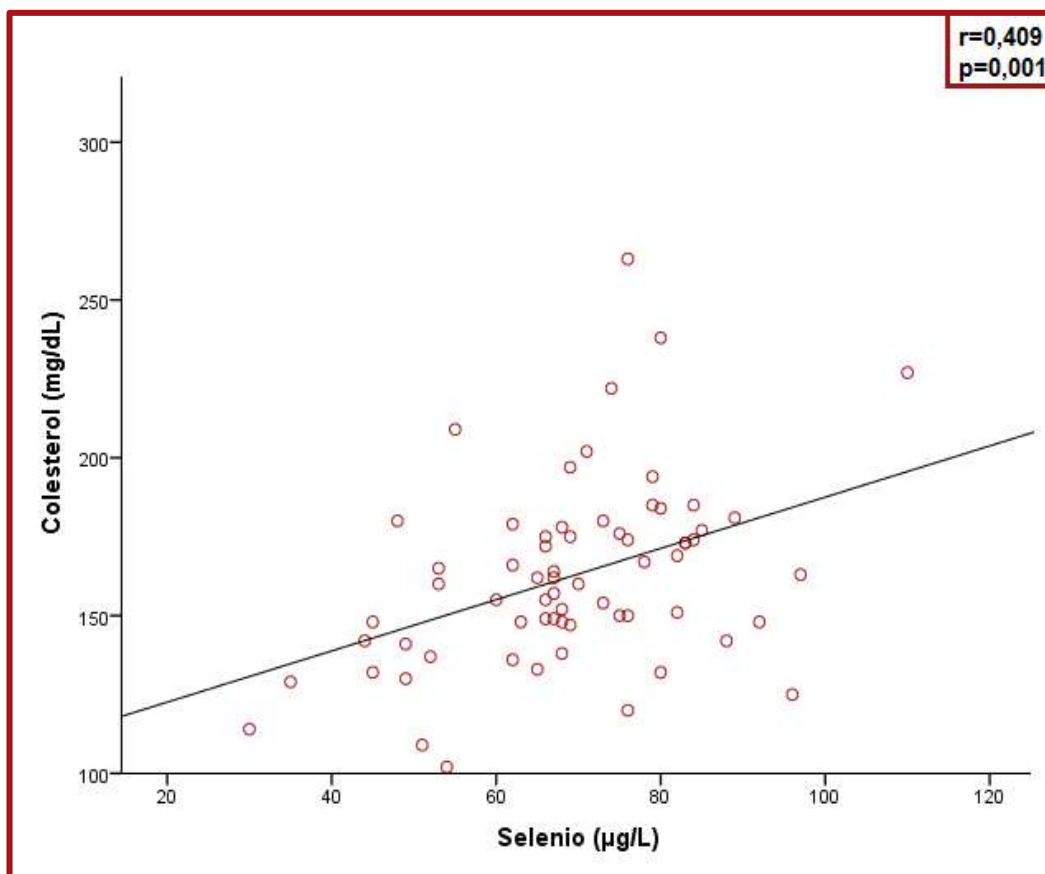
**Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

Al evaluar las concentraciones de selenio en suero y las de colesterol en niñas también encontramos una asociación positiva ( $r= 0,409$ ,  $p= 0,001$ ).

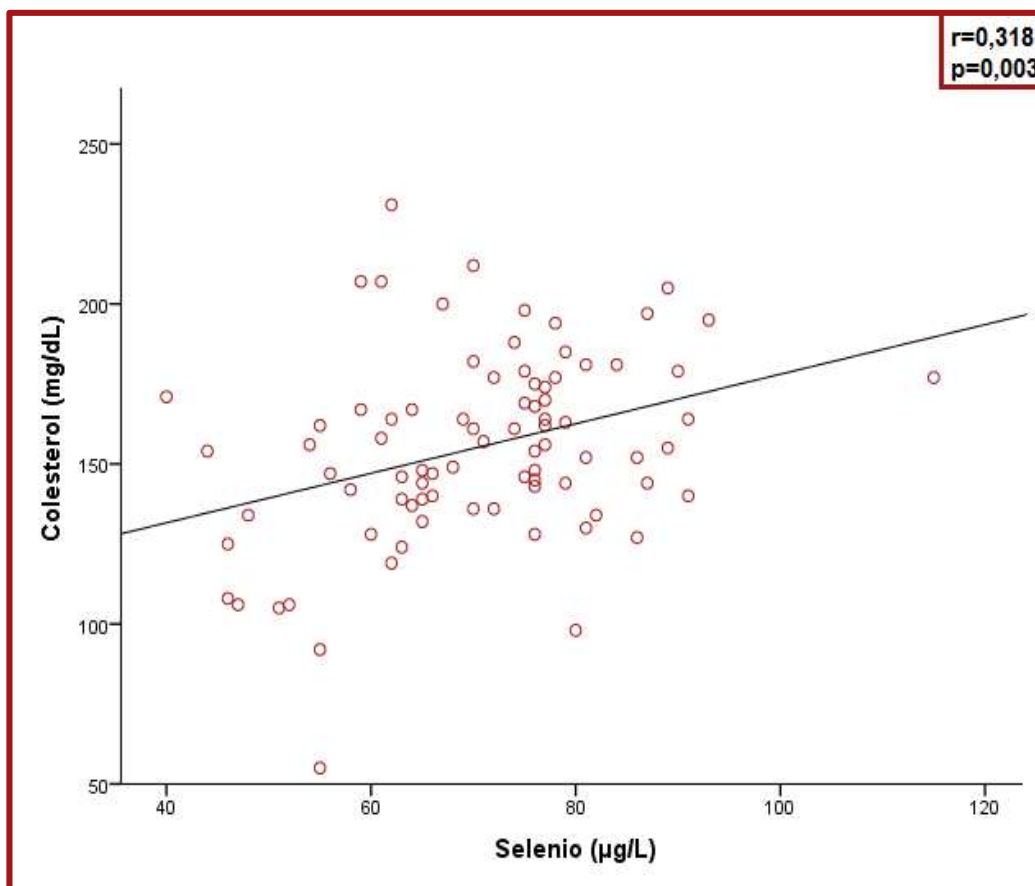
Figura 32.

En niños también se encontró esta asociación ( $r= 0,318$ ,  $p= 0,003$ ). Figura 33.



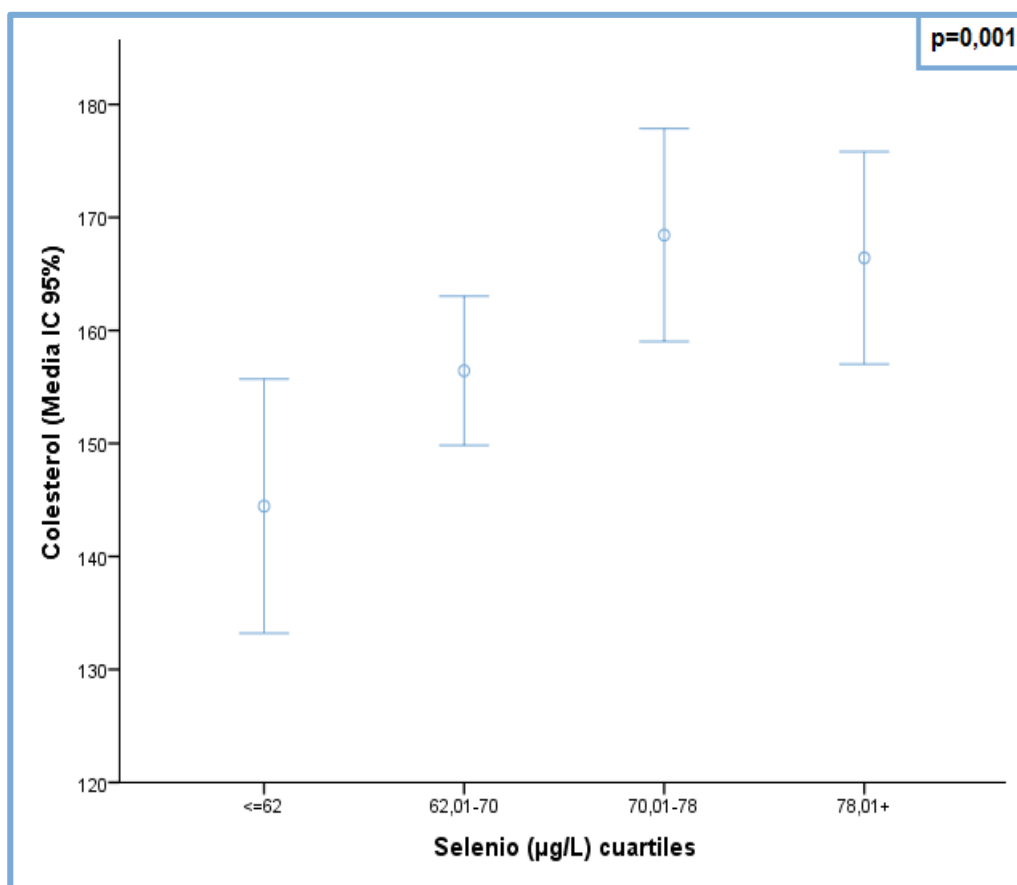


**Figura 32. Correlación entre las concentraciones de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en las niñas de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**



**Figura 33. Correlación entre las concentraciones de selenio en suero (µg/L) y la concentración de colesterol en los niños de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

Se analizaron las concentraciones de selenio en suero por cuartiles, y se obtuvo una media de concentración de colesterol para el primer cuartil de 144,45 mg/dL (DE: 35,17), para el segundo cuartil de 156,43 mg/dL (DE: 19,76), para el tercer cuartil de 168,44 mg/dL (DE: 27,00) y para el cuarto cuartil de 158,50 mg/dL (DE: 29,69), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). Figura 34.



**Figura 34. Concentración de colesterol según cuartiles de selenio en suero (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

El 13% de la población de estudio presentaba una concentración de colesterol >200 mg/dL, valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de colesterol >200 mg/dL presentaron a su vez una media de selenio (69,47 µg/L, DE: 14,30) inferior a aquellos cuya concentración de colesterol estaba por debajo de 200 mg/dL, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,967$ ).

Teniendo en cuenta sólo a los participantes con una concentración de selenio inferior a 60 µg/L, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de selenio de acuerdo a los valores de referencia establecidos por el laboratorio para el colesterol total: un 16,7% de los sujetos presentaban una concentración de colesterol superior a 200 mg/dL ( $p= 0,059$ ).

#### 2.4.5. Asociación con el IMC

No se encontró asociación entre las concentraciones de selenio en suero y el IMC ( $r= 0,053$ ,  $p= 0,667$ ).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,569$ ) entre las concentraciones de selenio en suero en participantes de bajo peso, con normopeso, los que padecían sobrepeso y los que padecían obesidad.

Tabla 46.

**Tabla 46. Concentraciones de selenio en suero según el IMC de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

Selenio (µg/L)*	
Bajo peso	63,93 (18,12)
Normopeso	67,46 (12,22)
Sobrepeso	67,79 (11,60)
Obesidad	73,17 (12,16)
	$p= 0,569$

\*Media (DE)

## 2.5. CONCENTRACIÓN DE SELENIO EN SUERO. ANÁLISIS MULTIVARIADO

### 2.5.1. Factores de confusión

Se realizó el análisis multivariado de regresión lineal múltiple con el fin de ajustar por aquellos factores que pudieran influir en las concentraciones de selenio en suero. Se incluyeron en el análisis tanto las variables que presentaron asociación significativa en el análisis univariado como las clínicamente relevantes. En la tabla 47 se recogen los datos del análisis lineal múltiple ajustado por sexo, edad, suplementos alimenticios y concentraciones de hierro y zinc.

**Tabla 47. Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2010-2013.**

	$\beta$	IC 95% $\beta$		p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Sexo</b>	0,115	-7,025	7,255	0,974
<b>Edad</b>	0,215	-0,556	0,987	0,576
<b>Suplementos alimenticios</b>	-12,542	-29,300	4,216	0,138
<b>Hierro</b>	0,069	-0,032	0,171	0,176
<b>Zinc</b>	0,275	-0,029	0,580	0,075

## **VI. DISCUSIÓN**



## 1. SELENIO EN POBLACIÓN ADULTA

En el presente estudio se ha obtenido una media global de selenio en suero de 79,5  $\mu\text{g/L}$  (DE: 11,7).

Las concentraciones de selenio de nuestra población son similares a las obtenidas en Brasil, donde la concentración de selenio hallada fue de 73,18  $\mu\text{g/L}$ (120), así como las obtenidas en Grecia dentro del proyecto ATTICA en el que fueron de 83,6  $\mu\text{g/L}$ (121). Sin embargo, son inferiores a las obtenidas en el National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), en el que la concentración de selenio hallada fue de 136,7  $\mu\text{g/L}$ (122), así como las obtenidas en la India, donde fueron de 100  $\mu\text{g/L}$  (123).

Se han publicado una gran cantidad de datos con escaso valor para poder establecer intervalos de referencia, debido principalmente a la falta de información sobre las poblaciones de estudio y a la gran disparidad de factores preanalíticos y analíticos.

Por todo ello, existe un gran interés en diversos países en establecer intervalos de referencia en población general, para lo cual se han llevado a cabo diversos estudios tales como el National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) en Estados Unidos, el National Diet and Nutrition Surveys (NDNS) en Reino Unido, el estudio Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) en Francia y el proyecto European Trace Element Reference Values In Human Tissues (EUROTERVITH) en Europa.

En España no existen valores de referencia de selenio en población general.



Las concentraciones de selenio en la población general difieren considerablemente entre distintos países. En la tabla 48 se recogen una serie de estudios, tanto nacionales como internacionales, realizados en población adulta, en la que se detallan las concentraciones de selenio, así como los factores asociados en cada estudio.

Existen diversas razones que explican esta amplia variación, como por ejemplo que el contenido de selenio en los suelos puede diferir de un país a otro (124). Por otra parte, hay que tener en cuenta que la concentración hallada en cada población general puede verse influida por el método analítico. Así mismo, existen estudios en los que se determina el selenio en orina, otros en los que se determina en sangre total, otros en los que se determina en uñas de los pies, otros en los que se determina en plasma y otros en los que se determina en suero, lo que dificulta la comparación entre los diversos estudios existentes.

El selenio se acumula principalmente en hígado y riñón, pero también en la sangre, los pulmones, el corazón y los testículos. Dependiendo de la duración y la magnitud de la exposición, el selenio puede acumularse en las uñas y el cabello. En el año 2001 la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) convocó a un panel de expertos para revisar la utilidad del análisis en pelo. En este documento señalaron sus principales limitaciones (125), entre las que pueden destacarse la falta de procedimientos normalizados para la recogida de muestras, la falta de estandarización en los métodos analíticos, la contaminación externa a partir de una gran variedad de fuentes (champús, tratamientos capilares, medicamentos), la distribución heterogénea, así como la ausencia de

programas de control de calidad externo y de material de referencia certificado. El selenio urinario es considerado como un biomarcador de exposición reciente en población sana (31). Algunos factores fisiológicos pueden influir en la excreción urinaria de selenio. Por ejemplo, en niños y mujeres embarazadas dicha excreción se encuentra disminuida. La población expuesta laboralmente a metales pesados (plomo, mercurio y cadmio) presenta una excreción urinaria de selenio aumentada debido a la formación de complejos metal-selenio (126), que pueden ser detectados en los núcleos de las células tubulares renales(59). Cuando existe daño renal, la reabsorción tubular se ve disminuida y por lo tanto disminuye la cantidad de selenio en orina.

El selenio en sangre es un adecuado biomarcador del estatus nutricional de este metal a largo plazo, ya que refleja la ingesta durante un periodo de varios meses (127). Sin embargo, el selenio en uñas se ha considerado como un biomarcador del estatus nutricional de selenio a más largo plazo todavía que la sangre, ya que la concentración de selenio en uñas se ha relacionado con la ingesta de este elemento en los 6-12 meses anteriores, incluso una sola medida ha demostrado fiabilidad moderada durante un periodo de 6 años (128). Es importante destacar que el selenio en uñas se ve menos afectado que el pelo por la contaminación exógena con champús, tratamientos capilares o medicamentos. Sin embargo, aunque se han realizado algunos estudios de selenio en uñas, el análisis del selenio en las mismas presenta las mismas importantes limitaciones que las descritas para el cabello.

El selenio es el único elemento traza en el cual las mediciones en plasma o suero son marcadores biológicos de primera elección (127). El selenio en plasma o suero responde rápidamente a la suplementación de este elemento, por lo que es considerado como un biomarcador del estatus de selenio a corto plazo, aunque en circunstancias razonablemente estables también podría ser considerado como un biomarcador a largo plazo, excepto tras alteraciones graves y prolongadas (97). Sin embargo, un alto porcentaje de selenometionina absorbida se incorpora en el músculo esquelético de forma que el aumento del depósito muscular de selenio no se refleja bien por el selenio plasmático (127). También se ha referido que las concentraciones de selenio en sangre total, suero, plasma, orina y uñas están altamente correlacionadas(129). Estas correlaciones facilitan la interpretación de la gran cantidad de trabajos que utilizan matrices diferentes para determinar el estatus nutricional de selenio.

**Tabla 48. Concentración de selenio en distintas matrices biológicas en población adulta. Estudios nacionales e internacionales.**

**Europa**

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>REINO UNIDO</b>									
<b>White MA, et al. (130)</b>	Nacional UK EURO-TERVITH Población general	1998	Transversal	219	16-70	ETAAS ICP-MS NAA	Sangre	101,70 µg/L	Intervalos de referencia
<b>Lloyd B, et al. (131)</b>	Local (Southampton) Población general	No especifica	Transversal	391	18-85	HGAAS	Plasma	115,8 µg/L	Alcohol, Tabaco, Anticonceptivos orales, Edad
<b>Ghayour-Mobarhan M, et al. (29)</b>	Local (Guildford) Población laboral	No especifica	Transversal	189	≥20	ETAAS	Suero	Mujeres: 79,7µg/L Hombres: 82,9µg/L	Colesterol, PCR, Dieta
<b>Campbell D, et al. (132)</b>	Local (Southampton) Población laboral	No especifica	Transversal	65	<65	HGAAS	Sangre	108,2µg/L	Valores de referencia
<b>Stranges S, et al. (133)</b>	Nacional NDNS Población general	2000-2001	Transversal	1042	19-64	ICP-MS	Plasma	86,5µg/L	Colesterol, LDL-c
<b>GRECIA</b>									
<b>Letsiou S, et al. (121)</b>	Local (Atenas) ATTICA Población general	2001-2002	Transversal	399	18-89	LC-ICP-MS	Suero	83,6 µg/L	Tabaco, Edad

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>PORTUGAL</b>									
Viegas-Crespo AM, et al. (134)	Local ( Ponta Delgada)	No específica	Transversal	102	20-60	ETAAS	Suero	Mujeres: 88 µg/L Hombres: 98 µg/L	Sexo, Edad
<b>FRANCIA</b>									
Arnaud J, et al. (24)	Nacional SUVIMAX Población general	1994-1995	Transversal	13017	35-60	ETAAS	Suero	Mujeres: 86µg/L Hombres: 90µg/L	Región geográfica, Sexo, Tabaco, Alcohol, Dieta
Dubois F, et al. (135)	Nacional Donantes de sangre	No específica	Transversal	125	20-59	ETAAS	Suero	71,8µg/L	Valores de referencia
<b>POLONIA</b>									
Luty-Frackiewicz A, et al. (136)	Local (Silesia) Población general	No específica	Transversal	40	19-74	ICP-OES	Suero	67,37 µg/L	Tabaco
<b>REPUBLICA CHECA</b>									
Cerná M, et al. (137)	Nacional HBM Donantes de sangre	1995	Transversal	670	20-45	HGAAS	Sangre	53,5 µg/L	Monitorización concentraciones Valores de referencia
Batárióvá A, et al. (138)	Nacional HBM Donantes de sangre	1996-2001	Transversal	2414	20-45	HGAAS	Sangre	81,9 µg/L	Monitorización concentraciones Valores de referencia
Benes B, et al. (139)	Nacional HBM Donantes de sangre	1996-2003	Transversal	3207	18-59	HGAAS	Sangre	84 µg/L	Valores de referencia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
<b>ALEMANIA</b>									
Heitland P, et al. (140)	Local Población laboral	2005	Transversal	87	18-65	ICP-MS	Orina	12 µg/L	Valores de referencia
<b>BÉLGICA</b>									
Pincemail J, et al. (141)	Local (Liege) ELAN Población general (mujeres)	2006	Transversal	209	40-48	ICP-MS	Plasma	NCU: 85 µg/L OCU: 95 µg/L	Anticonceptivos Orales
<b>ITALIA</b>									
Lauretani F, et al. (142)	Local (Toscana) InCHIANTI Población general	1998	Transversal	891	≥ 65	ETAAS	Plasma	67,1 µg/L	Ejercicio físico
<b>ESPAÑA</b>									
Fernández-Banares F, et al. (143)	Local (Barcelona) Población general	No especifica	Transversal	92	16-71	ETAAS	Suero	60,39 µg/L	Valores de referencia
Torra M, et al. (144)	Local (Barcelona) Población general	1994-1995	Transversal	150	18-70	ETAAS	Suero	80,7 µg/L	Valores de referencia
Díaz Romero C, et al. (145)	Local (Canarias) NSCI Población general	1998	Transversal	395	6-75	HGAAS	Suero	74,67 µg/L	Valores de referencia
Presente estudio	Local (Madrid) Población laboral	2008	Transversal	375	20-70	ETAAS	Suero	79,5 µg/L	Edad Estado civil Suplementos de calcio Zinc Glucosa Colesterol y LDL-c

## Norteamérica

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>EEUU</b>									
<b>Beck J, et al. (146)</b>	Nacional WASH I Población general (mujeres)	1992	Transversal	676	≥65	ETAAS	Plasma	117,6µg/L	Ejercicio físico
<b>Levander OA, et al. (147)</b>	Local (Beltsville) Población laboral	1981-1982	Longitudinal	27	19-50	No especifica	Plasma	134 µg/L	Dieta
<b>Laclaustra M, et al. (148)</b>	Nacional NHANES III Población general	2003-2004	Transversal	2638	≥40	ICP-DRC-MS	Suero	137,1 µg/L	Hipertensión
<b>Yoshizawa K, et al. (149)</b>	Nacional HPFS Población laboral (hombres)	1987-1992	Transversal	465	40-75	NAA	Uñas	0,86 µg/g	Riesgo de Enfermedad Coronaria
<b>Kafai MR, et al. (28)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	14619	≥14	ETAAS	Suero	Mujeres: 122,0µg/L Hombres: 124,5µg/L	Sexo, Edad, Región geográfica, Tabaco, Alcohol
<b>Wei W, et al. (150)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	7873	17-50	AAS	Suero	124,7µg/L	Tabaco

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>Laclaustra M, et al. (122)</b>	Nacional NHANES III Población general	2003-2004	Transversal	1159	≥40	ICP-DRC-MS	Suero	136,7 µg/L	Colesterol, LDL-c
<b>Bleys J, et al. (94)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	8876	≥20	AAS	Suero	126,1 µg/L	Diabetes
<b>Niskar AS, et al. (47)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	18597	≥12	ETAAS	Suero	124,7 µg/L	Raza, Región geográfica
<b>Hu G, et al. (151)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	16693	≥17	AAS	Suero	123 µg/L	FEV
<b>Ford ES, et al. (152)</b>	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	8808	≥20	ETAAS	Suero	126,7 µg/L	Obesidad abdominal, Hipertrigliceridemia, HDL-c
<b>CANADA</b>									
<b>Gibson RS, et al. (153)</b>	Local (mujeres)	No especifica	Transversal	90	58-89	NAA	Suero	115 µg/L	Valores de referencia



## Sudamérica

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>BRASIL</b>									
da Cunha S, et al. (120)	Local (Río de Janeiro) Población general	No específica	Transversal	30	No específica	HGAAS	Suero	73,18 µg/L	Valores de referencia
Karita K, et al. (154)	Local (Sao Paulo) Población general (hombres)	No específica	Transversal	116	40-49	FS	Suero	96 µg/L	Dieta
Pinheiro MCN, et al. (155)	Local (Amazonas) Población general (mujeres)	2000-2001	Transversal	40	13-45	AAS	Pelo	1,5 µg/g	Embarazo
Lemire M, et al. (46)	Local Población general	2003	Transversal	236	15-89	ICP-MS	Sangre	284,3 µg/L	Región geográfica, Alcohol, Dieta
<b>VENEZUELA</b>									
Burguera JL, et al. (156)	Local (Mérida) Población general	1981-1988	Transversal	1356	17-49	HGAAS	Suero	81,5 µg/L	Edad, Sexo, Incidencia de Cáncer
<b>BOLIVIA</b>									
Imai H, et al. (48)	Local Población general	1988-1989	Transversal	163	≥19	FS	Suero	89,2 µg/L	Región Geográfica

## Asia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>TAIWAN</b>									
<b>Chen CJ, et al.</b> (157)	Nacional Población general	No específica	Transversal	2755	≥15	ETAAS	Suero	110,9 µg/L	Edad, Alcohol
<b>Yang KC, et al.</b> (158)	Local (Taipei) Población general	2007	Transversal	200	65-85	ICP-MS	Suero	90 µg/L	Colesterol, Triglicéridos, LDL-c, Glucosa
<b>COREA</b>									
<b>Lee O, et al.</b> (159)	Local (Seúl) Población general (mujeres)	2001	Transversal	178	21-82	NAA	Suero	100,1µg/L	Edad, HDL-c
<b>JAPÓN</b>									
<b>Matsuda A, et al.</b> (160)	Local Población general	No específica	Transversal	51	23-51	HGAAS	Plasma	117,4µg/L	Valores de referencia
<b>Karita K, et al.</b> (161)	Local Población laboral (mujeres)	No específica	Transversal	183	35-60	FS	Suero	132µg/L	Menopausia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>CHINA</b>									
<b>Gao S, et al. (162)</b>	Local (Sichuan y Shandong) Población general	2003-2005	Transversal	2000	≥65	FS	Uñas	0,41µg/g	Función cognitiva
<b>Li N, et al. (163)</b>	Local (Beijing) Población general	2001	Transversal	401	≥15	GC-ECD	Suero	75,01µg/L	IMC, Colesterol, Triglicéridos, LDL-c, HDL-c, SBP
<b>INDIA</b>									
<b>Raghunath R, et al. (123)</b>	Local (Mumbai) Población general	2000	Transversal	201	20-40	DPCSV	Suero	100 µg/L	Valores de referencia

AAS: Espectrometría de absorción atómica; DPCSV: Voltametría de redisolución catódica de pulso diferencial; ELAN: Etude Liégeoise sur les Antioxydants; ETAAS: Espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica; EURO-TERVITH: European Trace Element Reference Values In Human Tissues; FEV: Volumen espiratorio forzado; FS: Espectrometría de fluorescencia; GCD-ECD: Cromatografía de gases con detector de captura de electrones; HBM: Adultos sanos donantes de sangre; HGAAS: Espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros; HPFS: Health Professionals Follow-up Study ; ICP-DRC-MS: Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente con celda de reacción dinámica; ICP-MS: Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente; ICP-OES: Espectrometría de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente; inCHIANTI: Invecchiare in Chianti Study; LC-ICP-MS: Cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente; NAA: Análisis de activación por neutrones; NDNS: National Diet and Nutrition Survey; NCU: No usuarias de anticonceptivos orales; NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys; NSCI: Nutrition Survey of the Canary Islands; OCU: Usuarias de anticonceptivos orales; SBP: Presión sanguínea diastólica; SUVIMAX: Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants; WASH: Women's Health and Aging Study

En el presente estudio hallamos una correlación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y la edad.

Existen numerosos estudios en los que se halla una asociación positiva entre las concentraciones de selenio y la edad (28,88,139,143).

El primer estudio a mencionar fue el dirigido por Benes et al entre 1996 y 2003 (139), llevado a cabo en la República Checa. Se tomaron muestras de sangre total de 3207 donantes sanos (2362 hombres y 845 mujeres) con una edad media de 33 años, determinándose en ellas: Cu, Zn y Se. La concentración de selenio fue determinada mediante espectroscopía de absorción atómica con generación de hidruros (HGAAS). En éste, se halló una correlación positiva entre la edad y las concentraciones de selenio en sangre, hecho similar al que ocurrió en nuestro estudio. Además, Benes et al encontraron que las concentraciones de selenio en sangre en menores de 20 años eran inferiores a las halladas en mayores de 50.

El siguiente estudio realizado por Fernández-Banares et al fue llevado a cabo en Barcelona (143). En éste, se recolectaron muestras de suero de 92 individuos sanos de 16 a 71 años que fueron divididos en 6 grupos de edad: de 16 a 19 años, de 20 a 24 años, de 25 a 29 años, de 30 a 39 años, de 40 a 49 años y de más de 50 años. La determinación de selenio fue realizada por ETAAS. En éste, se encontró que las concentraciones de selenio aumentaban gradualmente con la edad. Además, Fernández-Banares et al hallaron que las concentraciones de selenio eran muy bajas en la población joven.

El estudio realizado por Kafai et al entre 1988 y 1994 fue llevado a cabo en EE.UU. En éste, se tomaron muestras de suero de 14619 sujetos aparentemente sanos (7102 hombres y 7517 mujeres) de entre 14 y más de 90 años de edad. Este trabajo se basó en los datos del estudio NHANES III. La población fue dividida en 5 grupos de edad: de 14 a 18 años, de 19 a 30 años, de 31 a 50 años, de 51 a 70 años y de más de 70 años. El análisis de selenio fue realizado mediante ETAAS. Kafai et al encontraron que las concentraciones de selenio incrementan gradualmente con la edad, de igual forma que se observa en nuestro estudio.

El último estudio citado fue dirigido por Lopes et al entre 1999 y 2001(88). En este caso, se tomaron muestras de suero de 183 voluntarios (136 mujeres y 47 hombres) de 20 a 70 años residentes en la ciudad de Lisboa, determinándose en ellas: Cu, Zn y Se. La determinación de selenio fue realizada mediante ETAAS. En este trabajo también se halló una relación directa entre la edad y el selenio, hecho que también se observó en nuestro estudio, además de en otro estudio realizado en Portugal (134).

Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que las concentraciones de selenio disminuyen significativamente con la edad (131,145,157).

Lloyd et al sobre un grupo de 391 sujetos (228 hombres y 163 mujeres) aparentemente sanos de 37,6 años de edad media hallaron una disminución significativa de las concentraciones de selenio en sangre total con la edad que se produce después de los 55 años (131).

El estudio dirigido por Díaz-Romero et al en 1998 fue desarrollado en las islas Canarias (145). Se tomaron muestras de suero de 395 individuos sanos (187

hombres y 208 mujeres) de 6 a 75 años y en ellas se determinó el selenio mediante HGAAS. En este trabajo se observó que las concentraciones séricas de selenio en hombres mayores de 70 años fueron menores que las encontradas en hombres menores de 70.

Chen et al. concluyeron en un estudio llevado a cabo en 2755 individuos (1424 hombres y 1331 mujeres) mayores de 15 años y residentes en Taiwan que las concentraciones de selenio decrecen con la edad a partir de los 40 años (157).

Para otros diversos estudios, las conclusiones sobre la dependencia del selenio con la edad se hace cuestionable por el hecho de que la población estudiada es, a veces, pobremente definida, ya que se emplean rangos de edad demasiado reducidos o demasiado amplios (164). Quizás sea ésta la razón por la cual actualmente los efectos de la edad sobre los niveles de selenio no están claramente definidos. Además, es importante destacar que las concentraciones de selenio se encuentran muy influenciadas por la dieta, por lo que quizás estas asociaciones contradictorias observadas se deban a que la dieta es un importante factor de confusión.

Tal y como sugieren diversos estudios realizados en animales, el metabolismo y las concentraciones de selenio en los tejidos varían con el sexo (165,166).

En general, las mujeres presentan menores concentraciones de selenio que los hombres (25). El hecho de que las mujeres presenten concentraciones más bajas de selenio hace que éstas puedan presentar un mayor riesgo de mortalidad (167). De hecho, la enfermedad de Keshan, afectaba

principalmente a mujeres y niños. Esta enfermedad, descubierta en China y producida por la deficiencia de selenio en los geoecosistemas, incluyendo suelos y granos de cereales, es una miocardiopatía endémica. Los cambios patológicos asociados a la enfermedad de Keshan implican degeneración y necrosis de miocardio y sus principales síntomas son insuficiencia cardiaca crónica y aguda, fallo cardiaco agudo, agrandamiento del corazón, ritmo de galope y cambios en el electrocardiograma, entre otros (9,78). Sin embargo, la enfermedad de Keshan afectó principalmente a mujeres en edad fértil, posiblemente debido a sus requerimientos fisiológicos particulares (78).

No obstante, en este estudio no se han observado diferencias entre la concentración de selenio en suero entre los hombres y las mujeres.

Estudios realizados en hombres en Europa encuentran una clara asociación inversa entre el selenio en el organismo humano y el riesgo de enfermedad cardiaca (12,168,169).

El primer estudio a mencionar fue dirigido por Suadicaní et al entre 1986 y 1989 (12), llevado a cabo en Dinamarca. Se tomaron muestras de suero de 3387 hombres voluntarios con una edad media de 63 años, determinándose en ellas las concentraciones de selenio, cotinina, colesterol total, triglicéridos y HDL-c. También se recogieron variables sociodemográficas (hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física, hipertensión arterial, clase social e índice de masa corporal) mediante la administración de cuestionarios. Durante los tres años de duración del estudio se recolectaron datos sobre la incidencia de mortalidad y morbilidad por cardiopatía isquémica. Suadicaní et al encontraron que concentraciones séricas de

selenio inferiores a 79  $\mu\text{g/L}$  se asociaron con un 70% más de riesgo de cardiopatía isquémica. Además, tras ajustar por clase social, concentración de colesterol, hábito tabáquico y edad, se mantenía dicha asociación, aunque el riesgo de enfermedad cardíaca se redujo a un 55%.

El siguiente estudio realizado por de Lorgeril et al fue llevado a cabo en Francia (168). En éste, se recolectaron muestras de sangre de 21 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (81% de hombres) de 27 a 76 años, y en ellas se determinaron las concentraciones de diversos nutrientes antioxidantes, entre los que se incluye el selenio. Además, se recolectaron datos sobre el consumo máximo de oxígeno y la fracción de eyección ventricular izquierda. Durante la duración del estudio se evaluaron los hábitos alimentarios de cada paciente en, al menos, dos ocasiones. En este estudio, se encontró que las concentraciones en sangre de selenio de los pacientes eran menores que las halladas en 18 controles sanos. Además de Lorgeril et al encontraron, tras ajustar por edad, sexo y fracción de eyección ventricular izquierda, una asociación positiva entre las concentraciones en sangre de selenio y el consumo máximo de oxígeno. Sin embargo, los autores destacan que dicha asociación existe solamente cuando los niveles de selenio en sangre son inferiores a 70  $\mu\text{g/L}$ .

El estudio dirigido por Alexanian et al fue desarrollado en Grecia (169). En este caso, se tomaron muestras de suero de 69 pacientes con fallo cardíaco (75% de hombres) con una edad media de 68 años y en ellas se determinó el selenio mediante espectroscopía de absorción atómica de horno de grafito. En este trabajo se observó que las concentraciones séricas de selenio de los pacientes fueron menores que las encontradas en individuos sanos del



mismo país. Además, Alexanian et al hallaron que las concentraciones de selenio eran más bajas en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida ( $<40\%$ ) que en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda preservada ( $\geq 40\%$ ). También se encontró una clara asociación negativa entre los niveles séricos de selenio de los pacientes y las concentraciones máximas de troponina T de los mismos. Estos hallazgos subrayan el papel que adquiere el selenio en el daño miocárdico.

A pesar del gran éxito de la hipótesis del selenio en la explicación de la enfermedad de Keshan, se hizo evidente que la deficiencia nutricional de selenio en sí misma no podía explicar todas las características de esta enfermedad. Algunas de las mismas eran más consistentes con una enfermedad infecciosa que con una deficiencia nutricional. La deficiencia del selenio se ha relacionado con el aumento de la virulencia y la progresión de las infecciones virales. Beck et al en un estudio realizado en EE.UU. (170) demostraron que la deficiencia de selenio en ratones causaba mutaciones en el ARN del virus Coxsackie B3 produciendo el desarrollo de nuevas cepas virulentas. Esta forma mutada del virus produjo que los ratones deficitarios en selenio desarrollaran miocarditis moderada o severa. El virus Coxsackie ha sido aislado de la sangre de individuos afectados por la enfermedad de Keshan, por lo que estos hallazgos podrían explicar la miocarditis asociada a esta enfermedad.

Existen evidencias de que el selenio tiene efectos estrogénicos, se une a los receptores de estrógenos inhibiendo la unión a dichos receptores (171,172). Se ha demostrado que el selenio es capaz de bloquear las señales de los estrógenos mediante la alteración de la expresión de los receptores de

estrógenos en células de cáncer de mama. En estudios recientes se muestra que el selenio tiene efecto protector contra el desarrollo de una gran variedad de cánceres, incluyendo el de próstata, colón, esófago, pulmón y gástrico (10). Estudios realizados en mujeres mayores de 20 años muestran una asociación entre la deficiencia del selenio y la incidencia de cáncer de mama (84).

Así mismo, existen estudios en los que se analiza la asociación entre el selenio y las hormonas sexuales, tanto en mujeres (171,173) como en hombres (174).

Dado que las hormonas sexuales están relacionadas con el cáncer hormonodependiente, se necesitan más estudios para entender los mecanismos moleculares implicados en la actividad del selenio como disruptor estrogénico.

Un gran número de estudios han demostrado que los estrógenos afectan a los niveles de selenio en las mujeres premenopáusicas. Massafra et al encontraron que existe una correlación positiva entre las concentraciones de estradiol y la actividad de GPx (175). Además, también se ha hallado que la actividad de la GPx fluctúa de forma similar a los niveles de estrógenos durante el ciclo menstrual (171). Estos hallazgos sugieren que el déficit de estrógenos después de la menopausia podría causar una disminución de los niveles de selenio en las mujeres menopáusicas, acelerando el proceso de envejecimiento y el aumento de riesgo a ciertas enfermedades. Sólo unos pocos trabajos han investigado el efecto específico de la menopausia en las

concentraciones de selenio, existiendo datos contradictorios sobre los cambios en los niveles de selenio durante el proceso de envejecimiento.

Dentro del grupo de mujeres se han hallado diferencias significativas entre concentraciones de selenio de mujeres menopáusicas y premenopáusicas. En el presente trabajo se han encontrado concentraciones en suero superiores en mujeres menopáusicas. Sin embargo, el análisis multivariable realizado únicamente en la población laboral de mujeres, reveló que la menopausia no se asoció de forma independiente con los niveles de selenio. Estos datos resultan concordantes con los obtenidos en un estudio realizado en 127 mujeres (68 premenopáusicas y 59 menopáusicas) de origen japonés, en el que no se observó asociación entre las concentraciones de selenio y la menopausia (161). No obstante, Ha et al en un estudio realizado en mujeres en EE.UU. observaron que la actividad de la GPx plasmática fue inferior en mujeres premenopáusicas con respecto a las menopáusicas (26).

En el presente trabajo el grupo de mujeres fue dividido en tres grupos de edad: de 20 a 40 años, de 41 a 58 años y de más de 58 años. Estas divisiones también fueron realizadas para llevar a cabo una estimación de las variaciones en las concentraciones de selenio con respecto al estatus estrogénico. Se han observado concentraciones en suero inferiores en el grupo de mujeres más jóvenes con respecto al resto de mujeres. Estos resultados son consistentes con los estudios que hallan una asociación positiva entre las concentraciones de selenio y la edad (28,88,139,143). Sin embargo, Smith et al. en un estudio realizado en 30 mujeres en EE.UU hallaron que las concentraciones de selenio en plasma del grupo más joven (de 19 a 26 años) eran similares a las obtenidas en mujeres mayores de 67

años, destacando que las mujeres de edad media (de 40 a 58 años) eran las que presentaban mayores concentraciones plasmáticas de selenio (119).

La disminución de la concentración de selenio en mujeres menopáusicas es de vital importancia debido a que, con el desarrollo de la vejez, las acciones de las especies reactivas de oxígeno son mucho más perjudiciales.

El embarazo es una etapa de vital importancia, donde tienen lugar múltiples procesos hiperplásicos, hipertróficos, de adaptación metabólica y de preparación para la vida extrauterina. Durante el período intrauterino existe un paso de selenio a través de la placenta, por ello, el estatus del mismo es particularmente importante en mujeres embarazadas. Es importante subrayar que durante el embarazo las necesidades dietéticas de la madre aumentan unas 250 kcal por día y que la absorción intestinal de selenio mejora con el fin de satisfacer los requerimientos nutricionales necesarios para el crecimiento fetal (176).

En nuestro trabajo hemos hallado diferencias entre las concentraciones en suero de selenio de mujeres embarazadas y no embarazadas, siendo inferiores en aquéllas. Además, el análisis multivariable del presente estudio realizado únicamente en la población laboral de mujeres, reveló que el embarazo no se asoció de forma independiente con los niveles de selenio. Sin embargo, cabe destacar que en nuestro estudio solo disponemos de 3 mujeres gestantes. Estos datos resultan concordantes con los obtenidos en diversos estudios en los que no se han encontrado variaciones en los niveles de selenio en suero durante el embarazo (176,177).

Sin embargo, existen otros estudios en los que se hallaron diferencias en las concentraciones de selenio de acuerdo al embarazo (178,179).

El primer estudio a mencionar fue dirigido por Ferrer et al (178), llevado a cabo en la Comunidad Valenciana. Se tomaron muestras de sangre de 137 mujeres embarazadas que fueron divididas en 3 grupos de acuerdo con el periodo de embarazo en el que fueron recolectadas: entre la semana 9 y la 14 (primer trimestre), entre la semana 23 y la 28 (segundo trimestre) y después de la semana 36 (tercer trimestre). Ferrer et al indicaron que al comparar los valores obtenidos con el contenido de selenio en sangre de mujeres en edad fértil en la Comunidad Valenciana (180) se encontraron que las concentraciones de selenio en sangre eran inferiores en las correspondientes a las mujeres embarazadas, hecho similar al que ocurrió en nuestro estudio. Sin embargo, no encontraron diferencias al comparar los valores de selenio entre los tres grupos estudiados.

Guirado et al concluyeron en un estudio llevado a cabo en 249 mujeres embarazadas residentes en Aragón que las concentraciones de selenio de las mismas eran inferiores a las correspondientes a mujeres no gestantes, sanas y voluntarias del personal sanitario del Hospital Miguel Servet de Zaragoza (179). Los niveles de selenio en mujeres embarazadas fueron un 30,3% más bajos que en las no gestantes.

Izquierdo et al evaluaron las concentraciones de selenio en 159 mujeres españolas embarazadas teniendo en cuenta el periodo gestacional en el que se encontraban (27). En dicho trabajo se encontró que los niveles de selenio decrecían con el aumento del periodo gestacional.

Otros autores han señalado una disminución lineal lenta en las concentraciones de selenio en plasma y sangre total durante el embarazo, con valores aproximadamente un 20% más bajos que los obtenidos en mujeres no embarazadas (181,182).

Barrington et al en 1996 indicaron que normalmente se produce una disminución de la concentración de selenio en suero en el primer trimestre de embarazo (183). Además, encontraron que las concentraciones de selenio continuaban disminuyendo con el progreso del embarazo, hecho similar al encontrado en el estudio dirigido por Zachara et al (182).

El descenso de las concentraciones de selenio observado en el análisis univariable en mujeres embarazadas podría explicarse porque el selenio es un reactante de fase aguda negativo (118). Así mismo, este descenso también podría explicarse, tal y como sugieren otros autores (178) , por el efecto de hemodilución como consecuencia de la expansión de volumen determinada por el propio embarazo.

Dado que en nuestro estudio disponemos de pocos casos de mujeres embarazadas y que el período de gestación en las mismas es desconocido, sería conveniente realizar más estudios para evaluar el estatus del selenio en el embarazo.

En el presente estudio se ha analizado la influencia producida por el estado civil en las concentraciones séricas de selenio, encontrándose una asociación entre el nivel estado civil y los niveles de selenio en suero. Los casados tienen una concentración de selenio en suero superior (80,8 µg/L) que los solteros (76,8 µg/L). Estos datos son concordantes con los obtenidos

en el estudio SU.VI.M.AX, estudio realizado en Francia en 13017 adultos, en el que los niveles de selenio de las mujeres muestran una asociación con el estado civil, siendo superiores en aquéllas que viven en pareja respecto a las solteras (24).

Tal y como sugieren otros autores (24), las diferencias observadas en las concentraciones de selenio entre solteros y casados podrían explicarse por el diferente consumo de alimentos ricos en selenio en los mismos. Sin embargo, dado que en nuestro estudio no se disponen de datos relativos a la dieta de los participantes, sería conveniente realizar más estudios para evaluar los factores dietéticos como factores de confusión en la asociación encontrada entre los niveles de selenio y el estado civil.

Los efectos nocivos para la salud del monóxido de carbono, la nicotina, el alquitrán, los irritantes y otros gases nocivos que están presentes en el humo del tabaco son bien conocidos. Sin embargo, los efectos debidos a metales pesados y otros elementos traza del humo del tabaco no han sido suficientemente acentuados.

En la planta del tabaco, la concentración de metales varía a lo largo del tallo, siendo mayor en las hojas más viejas que en las más jóvenes. En los cigarrillos las concentraciones de estos elementos varían entre las distintas marcas del mercado e incluso dentro de la misma marca. Además del tabaco, las principales fuentes de elementos traza en los cigarrillos son el papel y el filtro.

Los metales pesados y elementos traza que pueden encontrarse en el tabaco son los siguientes: aluminio, arsénico, cadmio, cobre, plomo, manganeso, mercurio, níquel, polonio, selenio y zinc (184).

Si bien, aunque la planta del tabaco y el humo del cigarrillo contienen selenio, se ha demostrado que fumar reduce los niveles de selenio en sangre (42).

En el presente estudio hemos hallado una asociación entre el consumo de tabaco y las concentraciones de selenio en suero. Se han encontrado diferencias entre los niveles séricos del mismo de los fumadores y los no fumadores, de forma que las concentraciones de éstos son superiores a las halladas en los fumadores. Este hallazgo es consistente con los resultados de otros estudios (24,121,131,136,185).

La nicotina y su metabolito (la cotinina), son los biomarcadores más sensibles y específicos para valorar la exposición al humo del tabaco. Sin embargo, la cotinina tiene un tiempo de vida media superior a la nicotina, por lo que proporciona información acerca de una exposición más prolongada al humo del tabaco, convirtiéndose así en el biomarcador más importante para distinguir entre fumadores, no fumadores expuestos y no fumadores no expuestos al humo del tabaco ambiental y su grado de exposición (186).

Numerosos estudios realizados en población general para determinar la relación entre el selenio y la exposición al humo del tabaco miden los niveles de cotinina en suero (28,150,187).

Los datos del estudio NHANES III 1988-1994, estudio realizado en EE.UU. en 14619 individuos voluntarios sanos de entre 14 y más de 90 años (28), muestran que la concentración de cotinina en suero es predictora de los



niveles séricos de selenio, de forma que los mismos aumentaban con el descenso de los niveles de cotinina de los participantes. Además, Kafai et al hallaron diferencias significativas en función del hábito tabáquico. Los fumadores tenían una concentración de selenio en suero inferior a los no fumadores (28).

Wei et al hallan una reducción significativa del 4% en los niveles séricos de selenio en hombres fumadores, pero no en mujeres fumadoras (150). No obstante, los autores destacan que, aunque estadísticamente significativa, una reducción del 4% en la concentración en suero de selenio en hombres fumadores no proporciona una clara asociación negativa entre el nivel sérico de selenio y el hábito tabáquico.

En Corea, en el estudio diseñado por Kim et al se reclutaron 38 adolescentes, 19 fumadoras y 19 no fumadoras de entre 15 y 17 años, en las que se determinaron las concentraciones de nicotina, cotinina, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), ácido ascórbico, folato, cobre, zinc, hierro y magnesio (187). Además, se determinó la actividad de las enzimas GPx, glutatión reductasa y superóxido dismutasa. También se tuvieron en cuenta variables antropométricas (altura, peso y datos nutricionales) mediante la administración de cuestionarios. Kim et al encontraron diferencias significativas entre la actividad de la GPx en suero de las fumadoras y las no fumadoras. Las fumadoras tenían una actividad de GPx sérica inferior que las no fumadoras.

Actualmente los mecanismos de reducción de las concentraciones de selenio en los fumadores no están claros. No obstante, dicha reducción puede

deberse al aumento de la concentración de cadmio en sangre, ya que en un estudio previo realizado en la misma población laboral hospitalaria se encontró que la mediana de cadmio de los fumadores fue más elevada que la de los no fumadores (188) , y quizás este metal pesado podría desplazar al selenio de las metalotioneínas produciendo como consecuencia alteraciones en el metabolismo del mismo (42). De acuerdo a esta hipótesis, si la dieta contiene una cantidad inadecuada de selenio, la toxicidad al cadmio podría ser mayor que en los casos en los que la dieta contenga una cantidad apropiada de selenio.

El 53,5% de la población española tiene sobrepeso u obesidad, condiciones que se asocian con enfermedades como la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes tipo 2, la enfermedad coronaria, el infarto cerebral y ciertos tipos de cáncer. Las personas que padecen obesidad presentan un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedad cardiovascular, llegando incluso, en los casos más graves, a un acortamiento en la esperanza de vida (189).

Las concentraciones de los marcadores bioquímicos del estado nutricional se han asociado con un aumento en el IMC y en otras medidas de adiposidad (24,190,191).

En nuestro estudio se han observado diferencias en función del IMC. Los participantes con sobrepeso tienen unos niveles séricos de selenio inferiores (78,8 µg/L) a los hallados en participantes con obesidad (84,3 µg/L). Estos datos son similares a los obtenidos en un estudio realizado en la República Checa entre 1996 y 2003 en 3207 donantes voluntarios, 2362 hombres y 845 mujeres, de 33 años de edad media (139). A todos ellos se les extrajo una

muestra de sangre en la que se determinaron los niveles de selenio, cobre y zinc. También se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas (edad, hábito tabáquico y tratamiento hormonal anticonceptivo) obtenidas mediante la administración de cuestionarios. El IMC fue dividido en 4 grupos: <20, 20-25, 25-30, 30-35 y >35. Benes et al hallaron diferencias significativas en las concentraciones de selenio entre los hombres de IMC<20 y los de IMC>35. Los voluntarios con IMC<20 tenían concentraciones de selenio en sangre total inferiores (82 µg/L) a las obtenidas en los participantes de IMC>35 (92 µg/L).

Sin embargo, el efecto producido por el IMC en las concentraciones de selenio no está del todo claro, ya que existen diversos estudios en los que no se encuentran diferencias significativas en los niveles de selenio en función del IMC (29,121,163). Así mismo, otros autores encuentran una tendencia negativa en las concentraciones de selenio tras aumentar el IMC (24,192), hecho contrario al que ocurre en nuestro estudio.

En el estudio llevado a cabo por Li et al en 2001 en 401 sujetos de más de 15 años no se encontraron diferencias en las concentraciones de selenio en función del IMC (163). No obstante, el análisis multivariable reveló que los niveles de selenio sí estaban significativamente asociados con el IMC entre otros factores (HDL-c, LDL-c, triglicéridos y colesterol total). Similares resultados fueron encontrados por Ghayour-Mobarhan et al (29) en 189 empleados de un Hospital en Guilford (Reino Unido), quienes no encontraron diferencias en los niveles de selenio de acuerdo al IMC ,pero en el análisis multivariable hallaron una débil asociación entre el selenio sérico y el IMC, la actividad de la GPx en suero y el HDL-c.

Así mismo, es importante destacar que la mayoría de estudios que han analizado los efectos del IMC en las concentraciones de selenio, incluido el presente trabajo, resultan inconsistentes debido a que pocos de ellos han evaluado los posibles factores de confusión referidos a la ingesta dietética de selenio (187).

Méplan et al sugirieron que el IMC interactúa significativamente con determinados polimorfismos genéticos (rs3877899 y rs7579) del gen de la Selenoproteína P (SEPP1) influyendo en las concentraciones de selenio en plasma (193). Tras la suplementación con selenio, los individuos con IMC superior a 30 y genotipo GG para el polimorfismo rs3877899 tenían concentraciones de selenio superiores a las halladas en el resto de individuos. Además, también encontraron que, tras la suplementación con selenio, los individuos con IMC superior a 30 y la presencia del alelo A para el polimorfismo rs7579 también tenían niveles plasmáticos de selenio superiores a los encontrados en el resto de individuos.

El hecho de no disponer de datos genéticos de los participantes supone una limitación para observar el efecto de los polimorfismos genéticos en el metabolismo del selenio, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto, sobre todo en los individuos con IMC superior a 30.

Los suplementos de micronutrientes pueden producir diferentes efectos en la salud dependiendo de la forma química y la dosis de los mismos. Debido a la actual importancia en la prevención de enfermedades crónicas, es muy común el uso de la suplementación de diferentes oligoelementos. La

absorción y biodisponibilidad del selenio se puede ver afectada por la interacción con otros nutrientes de la dieta (100,101,194), así como por la interacción con metales pesados (60,61,100).

Estudios realizados en vacas demostraron que el calcio en la dieta afecta cuantitativamente a la absorción de selenio (18). Sin embargo, no existen muchos estudios que analicen el efecto de la suplementación cálcica en la absorción y retención del selenio en humanos (194,195).

Hawkes et al. llevaron a cabo un estudio en 12 hombres voluntarios sanos de EE.UU., los cuales siguieron una dieta basada en alimentos convencionales basados en carne y arroz (195). Para asegurar una ingesta adecuada de micronutrientes, se administró a cada sujeto un suplemento multimineral y multivitamínico, libre de selenio, durante todos los días de duración del estudio. La dieta total (alimentos más suplementos) contenía el 100% de la dosis diaria recomendada de todos los nutrientes excepto de magnesio, calcio y selenio. En dicho trabajo no se encontraron interacciones nutricionales entre el calcio y el selenio, así como en el realizado por Holben et al. que, además comprobaron que la suplementación con 1000 mg de calcio en forma de citrato malato de calcio en mujeres adolescentes no afectaba al estatus del selenio de las mismas (194).

En nuestro estudio la concentración de selenio en suero es superior en el grupo de 32 sujetos que ingieren suplementos de calcio. Cabe destacar que el 86,5% (n=32) de los participantes que ingieren calcio (n=37) son mujeres menopáusicas.

El hecho de que un número tan escaso de participantes consumiese suplementos de calcio supone una limitación para observar el efecto del mismo en la absorción del selenio, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto, sobre todo en los grupos vulnerables (mujeres embarazadas y menopáusicas).

Estudios realizados en seres humanos y en animales muestran la existencia de una asociación entre la deficiencia de selenio y la anemia. La suplementación con selenio podría corregir la anemia e impedir la formación de cuerpos de Heinz, tal y como sugieren diversos estudios realizados en animales (196). Así mismo, en humanos la deficiencia de selenio puede contribuir a la anemia en pacientes dializados (197), en pacientes con tuberculosis pulmonar (198) y en población general adulta (199).

En el presente estudio hallamos una correlación positiva entre las concentraciones de ferritina y selenio en suero, así como una correlación positiva con la hemoglobina.

Existen numerosos estudios que demuestran una asociación entre las concentraciones de selenio y los niveles de hemoglobina (20,200).

Bates et al, hallan una correlación positiva entre la hemoglobina y las concentraciones plasmáticas de selenio, así como una correlación positiva con la ferritina sérica en 1134 hombres y mujeres de más de 65 años participantes del British National Diet and Nutrition Survey (200).

El estudio realizado por Semba et al en 2006 fue llevado a cabo en EE.UU (20). En éste, se tomaron muestras de suero de 829 mujeres de entre 70 y 79 años de edad. Este trabajo se basó en parte de los datos de los estudios

WHAS I y II. Las participantes fueron divididas en dos grupos: mujeres anémicas (hemoglobina < 12 g/dL) y mujeres no anémicas (hemoglobina ≥ 12 g/dL). Semba et al encontraron diferencias entre los dos grupos de mujeres respecto al estado anémico. Las mujeres con una concentración de hemoglobina superior o igual a 12 g/dL tenían una concentración de selenio en suero superior (122 µg/L) que las mujeres con concentraciones de hemoglobina inferiores a 12 g/dL (112 µg/L). En este estudio también se halló que las concentraciones séricas de selenio se asociaron con un mayor riesgo de anemia. Además, tras ajustar por IMC, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, estado de inmunidad frente al citomegalovirus, ferritina e interleucina 6, se mantenía dicha asociación, por lo que los autores concluyeron que el selenio es un factor independiente de riesgo de anemia.

El selenio podría contribuir a la anemia a través del mantenimiento de una concentración óptima de la GPx en los eritrocitos (19). Existen estudios en animales que demuestran que el daño eritrocitario es causado por un aumento de estrés oxidativo (112). Además, estudios realizados en ratas muestran que el selenio protege a los eritrocitos de la oxidación de la hemoglobina y de la consecuente hemólisis (201).

Otro mecanismo por el cual el selenio podría contribuir a la anemia es a través de la modulación de la inflamación (19). Se han encontrado niveles bajos de selenio en suero en adultos con anemia por inflamación crónica. Walston et al encontraron que las concentraciones bajas de selenio en mujeres de avanzada edad eran predictivas de posteriores aumentos de interleucina-6 (202).

El zinc es un micronutriente para el ser humano debido a las numerosas funciones estructurales y bioquímicas a nivel celular y subcelular en las que participa. La interacción entre el zinc y el selenio no ha sido ampliamente estudiada.

Existen ciertas semejanzas entre estos dos nutrientes. Ambos participan como componentes o cofactores de enzimas antioxidantes. Por ello parece probable que ambos oligoelementos sufran interacciones similares en el cuerpo.

La absorción de selenio se produce principalmente en el duodeno y yeyuno, mientras que la del zinc ocurre en yeyuno e íleon. Existen estudios sobre la interacción entre el selenio y el zinc en modelos animales (105,106,203). Los resultados de dichos estudios sugieren un cierto antagonismo entre estos dos oligoelementos. El selenio reduce la absorción del zinc en ratas con deficiencia de dicho metal, mientras que el zinc reduce la absorción de selenio en animales con déficit del mismo. La razón más plausible de estos efectos es que el selenio podría precipitar como seleniuro de zinc (ZnSe) (106).

Sin embargo, existen muy pocos estudios en los que se analicen este tipo de interacciones en humanos (16,23,204).

El estudio realizado por Brätter et al en 1993, fue llevado a cabo en Venezuela (204). Se tomaron muestras de suero, uñas y leche materna de 143 mujeres en periodo de lactancia. Se halló una correlación inversa entre los niveles de selenio y zinc en leche materna. No obstante, dicha correlación no se encontró en suero ni en uñas. Estos resultados sugieren que la



interacción encontrada entre el selenio y el zinc podría explicarse por la supresión de las funciones reguladores de la vesícula secretora del Aparato de Golgi, ya que ésta se encarga de eliminar el selenio y el zinc de las células epiteliales mamarias.

Otro estudio a mencionar fue el dirigido por Obeid et al entre Septiembre de 2003 y Abril de 2004 (23). Fueron seleccionados para esta investigación 159 hombres y 239 mujeres de 18 a 65 años de edad, procedentes de 6 regiones libanesas. Se tomaron muestras de plasma, determinándose en ellas los siguientes elementos: cobre, zinc y selenio. Referente a los resultados, no se encontró correlación alguna entre los niveles plasmáticos de selenio y los de zinc.

En el estudio de Oluboyo et al (Nigeria, 2013), participaron 50 hombres infértiles de entre 25 y 50 años de edad (16). Se recolectaron muestras de suero, determinándose en ellas las concentraciones de testosterona, zinc y selenio. Se objetivó una correlación positiva entre las concentraciones de selenio y de zinc ( $r=0,563$ ;  $p<0,001$ ), hecho similar al que ocurrió en nuestro estudio.

En nuestro trabajo, al contrario de lo que sucede en la mayoría de los estudios anteriormente mencionados, se ha hallado una correlación positiva entre la concentración de selenio y de zinc. Esta asociación podría explicarse por la similitud existente entre ambos elementos, ya que tanto el zinc como el selenio participan como componentes o cofactores de enzimas antioxidantes, intervienen en el funcionamiento normal del sistema inmunitario y en la

regulación de la movilidad espermática, además de ser reactantes de fase aguda negativos (205).

En el presente trabajo la interacción entre el cobre y el selenio también se ha analizado. Se ha observado una correlación positiva entre las concentraciones de cobre y el selenio en suero de la población estudiada. Sin embargo, existen muy pocos estudios en los que se analice este tipo de interacción (23,206).

En el estudio llevado a cabo por Obeid et al en 398 sujetos de 18 a 65 años no se encontró correlación entre las concentraciones plasmáticas de selenio y las de cobre (23). Similares resultados fueron encontrados por Clark et al (206) en 61 participantes, quienes no encontraron correlación alguna entre en los niveles séricos de selenio y los de cobre ,pero sí hallaron una débil asociación entre el selenio sérico y el cobre en orina ( $r=0,149$ ;  $p=0,002$ ). No obstante, los autores concluyen que al no existir ninguna evidencia en la literatura que apoye dicho hallazgo, quizás la asociación encontrada sea producida por el alto número de comparaciones que realizan.

Es importante destacar que las concentraciones de cobre se encuentran muy influenciadas por los niveles de ceruloplasmina. Además, éstos pueden aumentar por el uso de anticonceptivos orales y de la terapia hormonal sustitutiva debido a que los estrógenos inducen la liberación de ceruloplasmina en el hígado (207,208). Sería interesante diseñar más estudios para evaluar la influencia de los mismos en la asociación entre el selenio y el cobre, sobre todo en mujeres en edad reproductiva y postmenopáusicas.

La hiperglucemia en el organismo provoca una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. Existen ciertos modelos experimentales en los que se ha observado que un exceso de especies reactivas de oxígeno reduce la secreción de insulina, incrementa la resistencia a la misma y afecta a la funcionalidad de las células pancreáticas  $\beta$  (209,210). Algunos estudios han mostrado un incremento en la producción de estrés oxidativo y un deterioro del estatus antioxidante en pacientes diabéticos (211). Debido a sus propiedades antioxidantes, podría pensarse que el selenio quizás sería capaz de prevenir el desarrollo de diabetes. Sin embargo, existen estudios que han demostrado que algunos compuestos de selenio, tales como el selenito o el metilselenol (un metabolito de la seleniometionina), pueden inducir estrés oxidativo (95).

Por otro lado, diversos estudios muestran una asociación entre las concentraciones de selenio y la prevalencia de diabetes (94,212,213).

En el presente estudio hallamos una asociación positiva entre la concentración de selenio y de glucosa. No obstante, no se encontraron diferencias en las concentraciones de selenio entre diabéticos (glucosa  $\geq 126$  mg/dL) y no diabéticos (glucosa  $< 126$  mg/dL). Estos datos son concordantes con los obtenidos en el estudio NHANES III, estudio realizado en EE.UU. en 8876 adultos, en el que las concentraciones de selenio en suero muestran una asociación directa con la prevalencia de diabetes tras ajustar por determinadas variables, a pesar de que las concentraciones de selenio no muestran diferencias en el estatus diabético (94).

En el estudio SU.VI.MAX francés, los niveles plasmáticos de selenio basales se asociaron positivamente con la glucosa plasmática al inicio y tras siete años y medio de seguimiento (214). Sin embargo, en este estudio no se analiza la incidencia de diabetes de acuerdo a los niveles de selenio.

Stranges et al (212) hallan una asociación entre las concentraciones de selenio en suero y la prevalencia de diabetes. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de selenio en suero superior a la mediana de selenio (113,4  $\mu\text{g/L}$ ) tenían un riesgo de padecer diabetes 2,50 veces superior que aquellos participantes cuya concentración de selenio era inferior.

Nuestros resultados difieren respecto de los obtenidos en el estudio transversal Health Professionals Follow-up Study (HPFS), el cual mostró una asociación inversa entre el selenio en uñas y la prevalencia de diabetes (215). Los hombres profesionales de la salud que tenían una concentración de selenio en uñas superior al cuarto cuartil de selenio (1,20  $\mu\text{g/g}$ ) tenían un riesgo de diabetes 0,43 veces inferior que aquéllos cuya concentración de selenio era inferior al primer cuartil (0,76  $\mu\text{g/g}$ ).

En un estudio realizado en Singapur, 126 participantes con diabetes y 530 participantes no diabéticos tenían niveles de selenio en suero similares (120,5  $\mu\text{g/L}$  y 121,5  $\mu\text{g/L}$ , respectivamente) (216).

Es importante tener en cuenta que en nuestro estudio se ha llevado a cabo una clasificación por estatus diabético de los participantes de acuerdo a su concentración de glucosa en el momento del estudio, por lo que sería

interesante realizar más estudios para evaluar los posibles efectos del selenio en la prevalencia de diabetes en función de un diagnóstico médico.

Los radicales libres desempeñan un importante papel en la patogénesis de la enfermedad cardíaca coronaria (217). Por tanto, las enzimas antioxidantes, como la GPx, podrían jugar un papel importante en la protección contra esta enfermedad. El selenio, al ser el componente esencial de la enzima GPx, podría también verse involucrado en la oxidación de los lípidos (122).

Sin embargo, a pesar de las propiedades antioxidantes del selenio, su asociación con la enfermedad coronaria es incierta. Algunos estudios sugieren que la deficiencia de selenio en la dieta podría estar asociada con un riesgo incrementado de enfermedad coronaria (159). No obstante, existen estudios que ponen en duda que el déficit de selenio esté asociado con un mayor riesgo de esta enfermedad (13), así como estudios que sugieren que niveles elevados de selenio sérico se asocian con hipercolesterolemia y con un riesgo aumentado de aterosclerosis (29).

Las asociaciones positivas entre el selenio en suero y las concentraciones de colesterol total son discutidas en diversos estudios (23,134,163,218). Algunos estudios han hallado una asociación entre las concentraciones de selenio en suero y un aumento del colesterol total (12,88,133,158). Esta asociación también se encontró en el estudio NHANES III llevado a cabo en 5452 adultos en 1988-1994 en Estados Unidos. Dicho estudio muestra que los niveles aumentados de selenio en suero son un factor de riesgo en la hipercolesterolemia (87), siendo estos resultados concordantes con los obtenidos en nuestro estudio.

Muchos estudios no han hallado una asociación entre las concentraciones de selenio en suero y las de triglicéridos (12,134,218,219), mientras que muy pocos han mostrado una asociación positiva (23,158). Nuestro estudio sugiere que niveles elevados de selenio se asocian con hipertrigliceridemia.

En estudios anteriores, el análisis de la asociación entre el selenio y el LDL-c no es consistente. Hemos encontrado cinco artículos publicados que han mostrado una asociación positiva (23,87,133,158,220) y uno que refiere una correlación negativa (163), mientras que otros no han encontrado ninguna correlación significativa (88,134,218,219,221). Quizás esta inconsistencia pueda deberse a los diferentes tamaños muestrales así como a la falta de ajustes por posibles factores de confusión. Nosotros hemos encontrado una asociación positiva entre el selenio y el LDL-c.

Respecto a las posibles asociaciones entre el HDL-c y el selenio, ocurre una situación similar a la hallada para el análisis de la relación con el LDL-c. Hemos hallado 4 estudios que refieren una asociación positiva (87,159,218,220), 3 una asociación negativa (23,163,221) y 5 no han encontrado ninguna asociación significativa (12,29,133,134,219). En nuestro estudio las concentraciones de HDL-c no aumentaron significativamente con incrementos de selenio en suero.

Es importante destacar que en nuestro trabajo hemos hallado las asociaciones anteriormente mencionadas entre el selenio en suero y el perfil lipídico únicamente en mujeres y en participantes con edad superior o igual a 50 años. Quizás dichas asociaciones no se hayan observado en hombres ni en participantes menores de 50 años debido a que no se han controlado

ciertos factores de confusión, entre los que puede destacarse la ingesta dietética de selenio.

Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de selenio en suero superior a la media (79,5 µg/L) tenían más probabilidad de presentar concentraciones altas, tanto de colesterol total como de LDL-c, que aquellos participantes cuya concentración de selenio en suero era inferior. Además, al ajustar el modelo por las concentraciones de zinc y cobre se mantiene la significación. Estos datos son concordantes con los obtenidos en un estudio realizado en Taiwan en 200 adultos, en los que las concentraciones de selenio en suero muestran una asociación positiva con el colesterol total y el LDL-c tras ajustar por determinadas variables (158). No obstante, hemos encontrado pocos estudios publicados que analicen además la interacción entre el selenio en suero y otros metales esenciales (zinc y cobre) por lo que los datos hallados en el presente estudio consideramos que tienen una gran relevancia.

Los mecanismos implicados en la asociación del selenio con el perfil lipídico no han sido completamente aclarados. Modelos animales muestran que la actividad de la proteína hepática tirosina fosfatasa 1B, enzima clave en la estimulación de la síntesis de ácidos grasos, fue significativamente mayor en ratas suplementadas con selenio que en las pertenecientes a un grupo placebo (222). Además, la síntesis de colesterol y de selenoproteínas están conectadas a través del uso común del sustrato isopentenil pirofosfato. Éste es necesario tanto para la síntesis de la Sec-tRNA como para la biosíntesis de isoprenoides a través de la ruta del mevalonato (223). Estas hipótesis

podrían justificar el efecto lipogénico inducido por selenio observado en nuestros resultados.

Los datos del estudio NHANES estadounidense, muestran una asociación entre el selenio y diferentes criterios de valoración de enfermedad cardiovascular incluyendo presión arterial (148), enfermedad arterial periférica (224), diabetes mellitus (213) y enfermedad cardíaca coronaria (225). La importancia de estos resultados quizás se debe a los altos niveles de selenio en suero de la población de estudio, así como al elevado número de participantes.

En el estudio llevado a cabo por Laclaustra et al en población adulta representativa de Estados Unidos, se halló una asociación entre los niveles de selenio en suero y un aumento de la prevalencia de hipertensión (148).

La depresión en adultos mayores es un problema de salud pública. Afecta a un 7% de la población de ancianos en general y representa un 1,6% de la discapacidad total en los de 60 años de edad y mayores (226).

La depresión en la senectud puede tener un impacto negativo en las personas de edad avanzada, siendo incluso la principal causa de la pérdida de apetito (227). Existen algunos estudios que han asociado los bajos niveles de selenio con la depresión (228) e incluso, otros han señalado mejoras en los síntomas depresivos tras la suplementación con selenio (229).

La pérdida conyugal en la vejez da lugar a un mayor riesgo de depresión, de forma que la viudedad altera drásticamente el entorno social del cónyuge sobreviviente (230). La viudez impulsa modificaciones en las rutinas diarias



afectando negativamente al estado nutricional del cónyuge sobreviviente (231,232).

En nuestra población se ha observado una asociación independiente entre las concentraciones de selenio en suero y el estado de viudedad. Los participantes que declararon ser viudos presentaron 9,668  $\mu\text{g/L}$  de concentración media de selenio menos que el resto de participantes, lo que podría explicarse con que los sujetos en estado de viudedad tuvieran una ingesta de alimentos inferior al resto de participantes. Cabe destacar que el 100% (n=9) de los participantes que declaran ser viudos son mujeres, de forma que las mujeres viudas presentaron 11,223  $\mu\text{g/L}$  de concentración media de selenio menos que el resto de mujeres participantes en el estudio.

El hecho de que los niveles de selenio de los participantes en estado de viudez sean muy inferiores a la del resto de participantes podría significar que este subgrupo de sujetos es especialmente vulnerable a la malnutrición. Sería aconsejable realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y poder establecer, en el caso de que sea necesario, programas de nutrición, similares a los ya existentes en EE.UU.(233), para este grupo poblacional con el fin de disminuir el progreso de ciertas enfermedades o condiciones fisiológicas asociadas a la malnutrición y a la función inmune.

## **2. SELENIO EN POBLACIÓN INFANTIL**

En el presente estudio se ha obtenido una media global de selenio en suero de 69,6 µg/L (DE: 13,9).

Las concentraciones de selenio de nuestra población son similares a las obtenidas en el National Diet and Nutrition Survey (NDNS), en el que la concentración de selenio hallada fue de 68,7 µg/L (234), así como las obtenidas en Finlandia donde también fueron de 68,7 µg/L (235). Sin embargo, son inferiores a las obtenidas en Irán, donde la concentración de selenio hallada fue de 119,3 µg/L (236), así como las obtenidas en Canadá, (126,3 µg/L) (237).

Al igual que ocurre en población adulta, se han publicado muchos trabajos con escaso valor para poder establecer intervalos de referencia, debido principalmente a la falta de información sobre las poblaciones de estudio y a la gran disparidad de factores preanalíticos y analíticos.

En España no existen valores de referencia de selenio en población infantil.

En la tabla 49 se recogen una serie de estudios, tanto nacionales como internacionales, realizados en población infantil, en la que se detallan las concentraciones de selenio, así como los factores asociados en cada estudio.

**Tabla 49. Concentración de selenio en distintas matrices biológicas en población infantil. Estudios nacionales e internacionales.**

**Europa**

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>REINO UNIDO</b>									
<b>Thomas AG, et al. (238)</b>	Local (Liverpool) Población general	No especifica	Transversal	70	2-16	ETAAS	Plasma	71,46 µg/L	Valores de referencia
<b>Lloyd B, et al. (239)</b>	Local (Southampton, Greenwich y Londres) Población general	No especifica	Transversal	141	0-19	HGAAS	Sangre	113,9 µg/L	Edad
<b>Ward KP, et al. (240)</b>	Local (Región Noroeste) Población general	No especifica	Transversal	68	3-14	FS	Sangre	118,4 µg/L	Valores de referencia
<b>Bates CJ, et al. (234)</b>	Nacional NDNS Población general	1997	Transversal	1127	4-18	ICP-MS	Plasma	68,7 µg/L	Edad, Clase social, Raza, Hábito tabáquico de los padres
<b>FRANCIA</b>									
<b>Chakar A, et al. (241)</b>	Local (París) Población general	No especifica	Transversal	118	2-5	PZAA	Plasma	Niñas: 57,1 µg/L Niños: 65,39 µg/L	Sexo, Raza
<b>Malvy DJM, et al. (22)</b>	Local (Tours, Nancy y Bordeaux) Población general	1985-1986	Transversal	186	3-16	ETAAS	Suero	67,9 µg/L	Intervalos de referencia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
<b>ESLOVENIA</b>									
<b>Micetic-Turk D et al. (242)</b>	Local (Maribor) Población general	No específica	Transversal	36	1-18	HGAAS	Suero	89,6 µg/L	Edad
<b>SUECIA</b>									
<b>Barany E, et al. (243)</b>	Local (Uppsala y Trollhättan) Población general	1993-1994	Transversal	87	15	ICP-MS	Suero	110 µg/L	Valores de referencia
<b>BÉLGICA</b>									
<b>Verlinden M, et al. (244)</b>	Local (Antwerp) Población general	No específica	Transversal	28	0-15	HGAAS	Plasma	45,1 µg/L	Edad
<b>Van Biervliet S, et al. (245)</b>	Local (Flandes Occidental) Población general	No específica	Transversal	524	0-14	ETAAS	Suero	52,9 µg/L	Edad
<b>ESLOVAQUIA</b>									
<b>Brtkova A, et al. (246)</b>	Local Población general	1998	Transversal	891	11-18	ETAAS	Suero	60,1 µg/L	Edad
<b>ALEMANIA</b>									
<b>Heitland P, et al. (140)</b>	Local (Aachen, Erkelenz y Bremen) Población general	2005	Transversal	72	2-17	ICP-MS	Orina	12,7 µg/g	Monitorización concentraciones Valores de referencia
<b>Muntau AC, et al. (247)</b>	Local (Munich) Población general	No específica	Transversal	1010	0-18	ETAAS	Suero	77,4 µg/L	Edad
<b>Rückgauer M, et al (248)</b>	Local (Stuttgart) Pacientes de consulta externa	No específica	Transversal	120	0-18	ETAAS	Suero	60,8 µg/L	Edad

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
Lombeck I et al. (70)	Local Población general	No específica	Transversal	58	1-20	NAA	Suero	86,8 µg/L	Edad
FINLANDIA									
Westermarck T, et al. (243)	Local (Helsinki y Maarianhamina) Población general	No específica	Transversal	26	1-15	FS	Suero	58 µg/L	Región Geográfica, Edad
Wang WC, et al. (235)	Local (Turku) Población general	1985-1992	Transversal	119	<15	ETAAS	Suero	68,7 µg/L	Monitorización concentraciones Valores de referencia
Mussalo-Rauhamaa H, et al. (249)	Local Población general	1980-1986	Transversal	1706	3-18	ETAAS	Suero	74,2 µg/L	Edad, Dieta, Región geográfica
ESPAÑA									
Navia B, et al. (250)	Local (Madrid) Población general	No específica	Transversal	483	8-13	ICP-MS	Suero	71,1 µg/L	Dieta
Presente estudio	Local Madrid) Pacientes de consulta externa	2010-2013	Transversal	162	0-18	ETAAS	Suero	69,6 µg/L	Edad (p<0,001) Suplementos alimenticios (p=0,032) Hierro (p=0,001) Zinc (p<0,001) Colesterol (p<0,001)

## América

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>EEUU</b>									
<b>Glauser TA, et al. (251)</b>	Local (Cincinnati) Población general	No específica	Transversal	83	1-18	ETAAS	Plasma	106 µg/L	Raza, Sexo, Edad
<b>Chen SY, et al. (252)</b>	Local (Long Island) Población general	No específica	Transversal	44	5-18	FS	Suero	95,4 µg/L	Valores de referencia
<b>CANADA</b>									
<b>Jacobson BE, et al. (237)</b>	Local (Columbia Británica) Pacientes de consulta externa	No específica	Transversal	40	1-9	ETAAS	Suero	125,9 µg/L	Edad
<b>VENEZUELA</b>									
<b>Jaffe WG, et al. (253)</b>	Local (Villa Bruzual) Población general	No específica	Transversal	111	10-14	FS	Sangre	81,3 µg/L	Región Geográfica

## Asia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
<b>IRÁN</b>									
<b>Dabbaghmanesh MH, et al. (236)</b>	Local (Marvdasht) Población general	2005-2006	Transversal	1188	8-13	AAS	Suero	Niñas: 127,7 µg/L Niños: 108,4 µg/L	Sexo, T4, Bocio
<b>TURQUÍA</b>									
<b>Hincal F, et al. (254)</b>	Local (Ankara) Población general	No específica	Transversal	77	1-16	FS	Suero	77 µg/L	Edad
<b>Mengübas K, et al. (255)</b>	Local (Ankara) Población general	No específica	Transversal	61	0-14	HGAAS	Plasma	42,7 µg/L	Valores de referencia
<b>Ozdemir HS, et al. (256)</b>	Local (Van Basin) Población general	No específica	Transversal	30	0	FS	Pelo	1,1 ng/g	Valores de referencia
<b>Isbir T, et al. (257)</b>	Local (Adana) Población general	No específica	Transversal	100	7-12	ETAAS	Suero	64,8 µg/L	Edad
<b>Isbir T, et al. (258)</b>	Local (Konya) Población general	No específica	Transversal	72	7-12	ETAAS	Suero	65,1 µg/L	Edad
<b>JAPÓN</b>									
<b>Suzuki T, et al. (259)</b>	Local (mujeres) Población general	1985-1986	Transversal	25	18-19	FS	Plasma	130 µg/L	β-caroteno, Potasio urinario

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Selenio	Media/Media geométrica/ Mediana	Factores asociados
Hatano S, et al. (260)	Local (Tokio) Población general	No específica	Transversal	132	0-15	ETAAS	Plasma	74,7 µg/L	Edad
<b>CHINA</b>									
Xia YM, et al. (261)	Local (Beijing) (hombres) Población general	1987	Transversal	7	8-12	FS	Suero	119 µg/L	Valores de referencia

ETAAS: Espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica; FS: Espectrometría de fluorescencia; HGAAS: Espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros; ICP-MS: Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente; NAA: Análisis de activación por neutrones; NDNS: National Diet and Nutrition Survey; PZAA: Espectrometría de absorción atómica sin llama con efecto Zeeman



En nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre las concentraciones de selenio en niños y la edad.

Numerosos estudios han mostrado una asociación positiva entre las concentraciones de selenio en población infantil y la edad (234,238,242,245–249,254,262).

En el estudio dirigido por Muntau et al se tomaron muestras de suero de 1010 niños aparentemente sanos (478 niñas y 532 niños) de 1 a 18 años residentes en la ciudad de Munich (247). Con el fin de obtener valores de referencia específicos, los participantes fueron divididos en 5 grupos de acuerdo a su edad: menores de 1 mes, de 1 a 4 meses, de 4 a 12 meses, de 1 a 5 años y de 5 a 18 años. En este trabajo se halló una relación entre la edad y el selenio, observándose que la mediana de selenio sérico disminuye de forma constante desde el nacimiento hasta los 4 meses. A partir de dicha edad y hasta los 18 años, se observó un incremento en los niveles de selenio sérico. Los autores concluyen que el decrecimiento observado tras el nacimiento puede deberse a que la leche humana y la leche de vaca comercial en Alemania es deficitaria en selenio (263).

En el estudio de Bates et al (Reino Unido, 2002), participaron 1127 niños, de ellos 590 niños y 537 niñas de entre 4 y 18 años (234). Las muestras de plasma se recopilaron durante 1997 y fueron analizadas mediante ICP-MS. Este trabajo se basó en los datos del estudio británico NDNS. Los niveles de selenio fueron muy similares ( $68,7 \mu\text{g/L}$ ) a los obtenidos en nuestro estudio. Asimismo, las concentraciones de selenio manifestaron diferencias en función de la edad, ya que se observó que los niveles plasmáticos de selenio

incrementaban progresivamente con la edad, hecho similar al que ocurrió en nuestro estudio. Además, Bates et al hallaron dichos incrementos en ambos sexos, siendo éstos más pronunciados en niñas.

En Bélgica, en el estudio realizado por van Biervliet et al, se seleccionó una muestra de 524 niños de edades comprendidas entre 0 y 14 años (245). Se determinaron  $\alpha$ -tocoferol, retinol, colesterol total, HDL-c, LDL-c, TBARS y Se en suero. Los participantes fueron divididos en 3 grupos de edad: de 0 a 1 año, de 1 a 4 años y de 4 a 14 años. En las investigaciones se observaba que el Se manifestaba diferencias significativas en función de la edad, siendo sus niveles más bajos en el grupo de edad de 0 a 1 año (29,2  $\mu\text{g/L}$ ) para posteriormente ir aumentando, primero de forma clara (de 1 a 4 años: 55,3  $\mu\text{g/L}$ ) y posteriormente de forma muy somera (de 4 a 14 años: 59,2  $\mu\text{g/L}$ ).

En Eslovaquia, Brtkova et al en 1998, analizaron 891 muestras de suero de 891 niños de edades comprendidas entre 11 y 18 años mediante ETAAS, determinándose en ellas el selenio (246). Los niños fueron divididos en 4 grupos de edad: de 11 a 12 años, de 13 a 15 años, de 15 a 16 años y de 17 a 18 años. Brtkova et al hallaron que el selenio mostraba correlación positiva con la edad. En nuestro estudio, al igual que en muchas otras investigaciones realizadas en población infantil (238,242,248,249,254,262) , se observa, del mismo modo, un incremento del nivel de selenio con la edad.

Sin embargo, otros autores no refieren ninguna relación entre la concentración de selenio y la edad de los individuos en la etapa infantil (241,264,265).

En el estudio llevado a cabo por Chakar et al. en Francia (241), se recolectaron muestras de plasma de 118 niños, de ellos 71 niños y 47 niñas de entre 2 y 5 años, que fueron divididos en 3 grupos de edad: de 2 a 3 años, de 3 a 4 años y de 4 a 5 años. La determinación de selenio fue realizada por PZAA. En este trabajo no se encontró que la edad produjese algún efecto significativo en los niveles plasmáticos de selenio.

Desplazándonos al continente australiano, en Nueva Zelanda, se describe el estudio National Children's Nutrition Survey 2002 (CNS02). En esta investigación, llevada a cabo por Thomson et al en 2007 (264), se tomaron muestras de suero de 1621 niños de 5 a 14 años de edad, de diferentes localidades. En este estudio no aparece ninguna relación entre la concentración de selenio y la edad de los individuos, al igual que indican Beker et al. en un estudio realizado en Yugoslavia, en 1992 (265).

Quizás la asociación directa observada, tanto en el presente trabajo como en otros múltiples estudios mencionados anteriormente, entre el selenio en suero y la edad, sugiera un aumento de la ingesta del mismo por los grupos de mayor edad, debido a los cambios en los hábitos alimenticios de los niños.

En nuestro caso, aunque en los niños aparecía mayor concentración de Se que en las niñas (70,2 µg/L vs 68,8 µg/L), no se ha encontrado diferencias entre ambos sexos. Similares resultados fueron informados por Bates et al. (en plasma) en 2002 (234). Sin embargo, en la bibliografía se pueden encontrar afirmaciones de todo tipo; desde la no manifestación de diferencia en función del sexo como ocurre en los estudios de Rügauer et al. (248), Cser et al. (en plasma) (262), Micetic-Turk et al. (242), Hincal et al. (254), y

Malvy et al. (22); hasta la presencia de diferencias. Así, Chakar et al. (241) y otros diversos estudios (264,265), manifiestan niveles de selenio mayoritarios en los niños.

En nuestro estudio, la concentración de selenio en suero es superior en el grupo de niños que no ingieren suplementos alimenticios. Cabe destacar que solamente 44 participantes respondieron a la encuesta de acuerdo al consumo de suplementos, y de éstos, solamente 2 tomaban complementos alimenticios. Además, el tipo de suplementos consumidos por estos dos niños no era de la misma naturaleza, ya que uno de ellos tomaba suplementos de hierro, mientras que el otro consumía complementos cálcicos. Por todo ello, aunque se observan diferencias estadísticamente significativas, los resultados no son relevantes.

El hecho de que un número tan escaso de participantes consumiese suplementos alimenticios, así como el no disponer de datos referentes al consumo diario de alimentos de los niños, supone una limitación para observar el efecto de los complementos alimenticios en las concentraciones de selenio, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto.

Nuestros resultados no muestran una asociación entre la concentración de selenio en suero de los niños y el hábito de fumar de los padres. Estos datos son concordantes con los obtenidos en un estudio realizado en Turquía en 95 niños, en el que no se observó una asociación clara entre las concentraciones de selenio en pelo de los niños y el hábito tabáquico de los

familiares de los mismos. Además, los autores de esta investigación tampoco hallaron una correlación significativa entre los niveles de selenio en pelo y el número de fumadores en el hogar familiar (266). No obstante, los datos obtenidos en el estudio NDNS, estudio realizado en el Reino Unido en 1127 niños, revelan que las concentraciones de selenio en plasma muestran una asociación inversa con el hábito tabáquico de los padres, especialmente con el correspondiente a la madre (234). Sin embargo, los autores de este estudio concluyen que dicha diferencia, a pesar de que el efecto del tabaquismo pasivo no puede descartarse, es poco probable que sea atribuida al mismo, ya que se deben tener en cuenta otros factores referentes al estilo de vida. Además, un estudio realizado en adultos en Alemania muestra que los no fumadores que conviven con fumadores presentan hábitos alimenticios menos saludables que los que pueden encontrarse en no fumadores que conviven con otros no fumadores (267). Quizás este hecho podría explicar la disminución de la concentración de selenio observada en el estudio NDNS en niños que conviven con adultos fumadores.

Sin embargo, cabe destacar que en nuestro trabajo solamente el 33,6% (n=44) de los padres y el 15,9% (n=22) de las madres de los participantes consumían tabaco.

El hecho de que un número tan escaso de padres de los participantes consumiese tabaco supone una limitación para observar el efecto del mismo en la absorción del selenio, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto, sobre todo en poblaciones donde exista una mayor exposición al humo del tabaco.

En relación al nivel educativo, en nuestro caso, no se han encontrado diferencias en los niveles de selenio sérico de los niños de acuerdo al nivel de estudios de los padres de los mismos. En este sentido, en la bibliografía se encuentra una referencia al aumento de la concentración de selenio con el nivel educativo. Así, en el trabajo llevado a cabo por Gac et al. en Polonia en 2012, en población infantil en edad escolar se observaba una asociación positiva entre el nivel educativo de los padres y los niveles de selenio en sangre de los niños (268). Además, el análisis multivariable de dicho estudio reveló que el nivel educativo materno representaba un factor independiente de aumento de selenio en el grupo estudiado de niños (con altura, masa corporal e IMC normal). Sin embargo, Gac et al. destacan que la relación positiva entre el nivel de educación de los padres y la concentración de selenio de los niños podría explicarse por la situación socioeconómica de la familia, ya que ésta se extrapola a la calidad de la alimentación de los niños, que puede ser evaluada por la estimación de la concentración de selenio en sangre.

La obesidad infantil es uno de los retos de salud pública más graves a nivel mundial del siglo XXI. Existen, al menos, 20 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso (269). Esta enfermedad se ha asociado con graves patologías en la niñez, como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia o el síndrome de ovario poliquístico (270). En los últimos 10 años la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado en la población infantil de países desarrollados (271). Es bien conocido que las personas que padecen sobrepeso u obesidad presentan niveles de estrés

oxidativo elevados (272). Uno de los mecanismos propuestos para explicar el aumento del estrés oxidativo en la obesidad es el que trata sobre la aparición de daño celular causado por la presión que surge de la alta masa corporal en este tipo de pacientes. El daño celular conduce a la liberación de diversas citocinas, y particularmente del factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, pudiendo resultar en la liberación de especies reactivas de oxígeno en los tejidos (273). El selenio está involucrado en la protección contra la peroxidación, ésta es un factor clave en el desarrollo de ciertas patologías, entre las que se incluye la obesidad. Por tanto, consideramos de vital importancia conocer el estatus del selenio en los niños debido a que alteraciones en las concentraciones de este micronutriente podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la obesidad. Sin embargo, la concentración en suero de selenio de los niños no aparece asociada con el IMC en este trabajo. En la bibliografía consultada hay trabajos en los que tampoco aparece dicha asociación (274–276).

En el estudio dirigido por Tascilar et al. en 2011 se tomaron muestras de suero de 34 niños (18 niñas y 16 niños) que padecían obesidad ( $\text{IMC} \geq \text{P97}$ ) de 10,6 años de edad media, y de 33 niños sanos (18 niñas y 15 niños) de 10,7 años de edad media, determinándose en ellas: glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-c, insulina y 18 elementos traza diferentes, entre los que se encontraba el selenio (274). En dicho estudio, aunque en los niños con obesidad aparecía menor concentración de Se que en los niños sanos (111,0  $\mu\text{g/L}$  vs 122,1  $\mu\text{g/L}$ ), no se encontraron diferencias por IMC ( $p=0,234$ ).

El siguiente estudio realizado por Spagnolo et al., fue llevado a cabo en Italia. En este caso, se tomaron muestras de 627 adolescentes (312 niños y 315 niñas) de edades comprendidas entre los 12 y 13 años, determinándose el selenio mediante ETAAS (275). En este trabajo no se encontró correlación significativa entre los niveles de Se y el IMC, hecho similar al que ocurrió en nuestro estudio.

El último estudio de la serie citada fue dirigido por Bouglé et al. en 2009 (276). Se recolectaron muestras de plasma de 209 niños con obesidad y de 33 niños sanos, de edades comprendidas entre 2 y 17 años, determinándose en ellas los siguientes elementos: Se, Fe y Zn. Los niños que padecían obesidad fueron divididos en 3 grupos diferentes de acuerdo al z-score del IMC: de 2 a 4, de 4 a 6 y de 6 a 8. Los autores encontraron que las concentraciones de selenio en plasma no estaban correlacionadas con el porcentaje de masa grasa. Además, el aumento del IMC no se asoció con los niveles plasmáticos de Se, y el grado de sobrepeso tampoco se asoció con un mayor riesgo de deficiencia de este micronutriente.

No obstante, existen otros trabajos en los que se refleja una asociación negativa entre el selenio y el IMC (277–280).

Azab et al., hallan diferencias entre las concentraciones de selenio en niños con obesidad y niños sanos (277). Así, los niños que padecen obesidad presentaron niveles de selenio inferiores (63,6 µg/L) a los encontrados en niños sanos (78,3 µg/L). Sin embargo, en ambos grupos de sujetos, las concentraciones de Se en suero no aparecen correlacionadas con el IMC.



Así mismo, Blazewicz et al. encuentran que el riesgo de obesidad en niños se redujo en un 26% en aquéllos que presentaban un alto nivel de selenio en suero. Además, el selenio, así como el colesterol total, influían de forma independiente en el riesgo de obesidad en población infantil (279).

Mención especial merece otro estudio, el realizado por Ortega et al. en 2012, puesto que en él se evaluaba el riesgo de deficiencia de selenio en función del IMC en los niños (280). Fueron seleccionados para esta investigación 573 escolares de 8 a 13 años de edad, procedentes de varios colegios en la provincia de Madrid. Los niños con exceso de peso ( $IMC > P85$ ) tuvieron concentraciones de selenio en suero inferiores a las halladas para los niños normopeso. Además, los niveles de selenio en suero aparecen fuerte y negativamente correlacionados con el IMC ( $r = -0,390$ ;  $p < 0,05$ ). Referente a los resultados, se objetivó que el IMC fue un factor independiente en el riesgo de deficiencia de selenio ( $Se < 70 \mu g/L$ ), de forma que por cada unidad que aumentaba el IMC de los niños, aumentaba 1,5 veces el riesgo de déficit de selenio.

Sin embargo, en la bibliografía se pueden encontrar afirmaciones contradictorias, ya que existen diversos estudios que revelan una asociación positiva entre el IMC en niños y sus correspondientes niveles de selenio (268,281). Así, Gac et al. manifiestan concentraciones de selenio mayoritarias en niños normopeso en comparación con los niños que presentaban bajo peso ( $77,0 \mu g/L$  vs  $72,3 \mu g/L$ ) (268). En este sentido, se confirmó una correlación positiva entre el IMC y el selenio. Además, el

análisis multivariable reveló que el IMC es un factor independiente en la concentración de selenio en sangre, de forma que por cada unidad de IMC se producía un aumento de 0,76 µg/L en los niveles sanguíneos de selenio.

Es importante destacar que nuestro estudio, así como la mayoría de los anteriormente mencionados, resultan inconsistentes debido a que no se ha tenido en cuenta la ingesta dietética de selenio, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar el efecto del IMC en los niveles de selenio, sobre todo en los grupos más vulnerables (niños con obesidad).

En relación con la asociación entre el selenio y otros elementos traza esenciales, en el presente trabajo hallamos una correlación positiva entre las concentraciones de hierro y selenio en suero.

Existen numerosos estudios en los que se halla una asociación positiva entre las concentraciones de selenio y los niveles de hierro en niños (282–287).

El estudio realizado por Gurgoze et al en 2006 fue llevado a cabo en Turquía (287). En éste, se tomaron muestras de suero y de pelo de 52 niños con anemia ferropénica y de 46 niños sanos de entre 1 y 4 años de edad. Se encontraron diferencias entre los dos grupos de niños respecto al estado anémico. Los niños que padecían anemia tenían una concentración de selenio en suero inferior (34,7 µg/L) que los niños sanos (57,6 µg/L), hecho similar al observado por Yetgin et al.(285). Gurgoze et al. también hallaron que las concentraciones de selenio en pelo eran inferiores en los niños con anemia por deficiencia de hierro.

Rashid et al., hallan una asociación positiva entre el hierro sérico y las concentraciones de selenio en 150 niños (68 niñas y 82 niños) de edades comprendidas entre los 6 y los 9 años (286). Los participantes fueron divididos en dos grupos: niños anémicos (hemoglobina < 11,5 g/dL) y niños no anémicos (hemoglobina ≥ 11,5 g/dL). Los niños con una concentración de hemoglobina superior o igual a 11,5 g/dL tenían una concentración de selenio en suero superior que los niños con concentraciones de hemoglobina inferiores a 11,5 g/dL. Además, los autores destacan que el 100% de los niños que padecían anemia (n=55) tenían deficiencia de hierro, que coexistía con déficit de selenio.

En Vietnam, encontramos tres estudios realizados por Van Nhien et al. (282–284). En el primero de ellos se seleccionó una población de 243 niños de edades comprendidas entre los 12 y los 72 meses, agrupándolos en dos grupos de acuerdo a sus niveles de hemoglobina: niños con anemia y niños sin anemia. En las muestras de suero obtenidas se determinaron las concentraciones de selenio, retinol, zinc, cobre y magnesio. El 39,9% de los niños (n=97) tuvieron tanto anemia como déficit de selenio. Tras ajustar por sexo, edad, retraso en el crecimiento y niveles de retinol, se observó que la deficiencia de selenio (<70 µg/L) fue estadísticamente asociada con un riesgo incrementado de anemia, y viceversa, de forma que los niños con anemia tenían 2,80 veces más de riesgo de deficiencia de selenio que los niños con niveles de hemoglobina dentro de los valores normales. Por ello, los autores concluyeron que el selenio es un factor independiente de riesgo de anemia. Este estudio subraya que la anemia no se justifica únicamente a través de la

deficiencia de un solo micronutriente, ya que en ella también influye de forma independiente la concentración de retinol (284).

En el siguiente estudio de la serie citada se tomaron muestras de suero de 292 niños de edades comprendidas entre los 72 y los 108 meses. Se realizaron los mismos análisis que en el estudio anteriormente mencionado. En este caso, se observó que el 35% de los niños (n=101) tuvieron, simultáneamente, deficiencia de selenio y de hierro, así como que los niños con anemia tenían 1,85 veces más de riesgo de déficit de selenio en comparación con los niños sanos (283).

El último estudio de la serie citada fue realizado en 250 niñas de entre 11 y 17 años. En este caso, Van Nhien et al. hallaron que las niñas con concentración de hemoglobina inferior a 12 g/dL tenían un riesgo de déficit de selenio 5,36 veces superior que el obtenido para las niñas que no padecían anemia (282).

Estudios realizados en animales han demostrado que la deficiencia de selenio induce la expresión de la enzima hemooxigenasa (HO)-I, de forma que el selenio podría contribuir a la anemia a través de la sobreexpresión de la HO-I. Ésta libera  $\text{Fe}^{2+}$  del núcleo del grupo hemo, lo que conduce a una rápida expresión de la ferritina, así como de una bomba ATP-asa que elimina de la célula el hierro intracelular (111).

Existen muchas similitudes entre el zinc y el selenio, ya que ambos están implicados en muchos procesos bioquímicos a nivel celular y subcelular, siendo los más importantes la respiración celular, el metabolismo del ADN y ARN, el mantenimiento de la integridad de la membrana celular y la

eliminación de radicales libres a través de sistemas enzimáticos. Dicha eliminación mantiene la integridad de las membranas, reduce el riesgo de cáncer y retrasa el proceso de envejecimiento. Además, el zinc y el selenio han mostrado un papel crucial en el mantenimiento de la función inmunitaria, por lo que podría existir una interacción entre estos dos elementos traza esenciales.

En nuestro estudio hemos hallado una correlación positiva entre las concentraciones de zinc y selenio en suero.

Existen algunos estudios en los que se encuentra una asociación positiva entre las concentraciones de selenio y los niveles de zinc (17).

Celik et al., hallan una correlación positiva entre el zinc y las concentraciones de selenio en orina en 214 niños de edades comprendidas entre 6 y 12 años en un estudio realizado en dos regiones diferentes de Turquía (17).

Sin embargo, en el resto de bibliografía consultada no se observa ninguna correlación entre la concentración de zinc y los niveles de selenio en suero (21,22).

Al igual que para población adulta, hemos encontrado escasos trabajos publicados que estudien la asociación entre los niveles séricos de selenio y zinc, por lo que los datos hallados en la presente investigación consideramos que tienen una gran relevancia.

El selenio también puede interaccionar en el organismo con el cobre (4,109). Estudios realizados en animales muestran que la deficiencia de cobre produce un descenso en la concentración de ARNm de la enzima GPx, así

como en la actividad de la misma (109,288). El mecanismo por el cual el cobre podría influir en la actividad de la GPx no se ha identificado, aunque se ha sugerido que, como la deficiencia de cobre produce descensos en la enzima superóxido dismutasa (SOD), quizás la reducción de la misma ocasione disminuciones en la GPx, es decir, puede que exista cierta complementariedad en la protección antioxidante (109,289). Sin embargo, existen muy pocos estudios en los que se analicen este tipo de interacciones en población infantil (17,21).

Así, Celik et al. obtienen una correlación positiva entre los niveles urinarios de selenio y cobre en 214 niños de edades comprendidas entre 6 y 12 años (17).

No obstante, Lockitch et al. no observaron asociación entre las concentraciones de selenio y cobre en 24 niños de 1 a 19 años (21), al igual que se observa en nuestro estudio.

El cobre puede formar complejos con muchas proteínas. En los mamíferos forma parte de la molécula de numerosas cuproproteínas, entre las que se incluyen ceruloplasmina, SOD, citocromo oxidasa, lisil oxidasa, monoamino oxidasa y tiroxinasa (107).

La mayor parte del cobre plasmático circula unido a la proteína ceruloplasmina (290), que es una oxidasa que interviene en la unión del hierro a la transferrina plasmática, y en la utilización del hierro. El resto del cobre, un 6%, circula unido a la albúmina, que actúa como portadora plasmática del cobre. Cuando este metal se encuentra unido a la ceruloplasmina permite evitar el daño oxidativo (291).

En el presente estudio hemos analizado la relación cobre/ceruloplasmina.

Diversos estudios muestran una asociación entre las concentraciones de cobre y ceruloplasmina, tanto en adultos (290,292) como en niños (293).

Jiménez-Díaz et al. observan una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de cobre y la actividad de la ceruloplasmina en 61 adultos con niveles normales para ambos parámetros ( $r=0,956$ ) (292). Análoga correlación con incluso similar coeficiente de correlación de Pearson aparece en los resultados del presente trabajo ( $r=0,959$ ).

El colesterol y los triglicéridos son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estudios transversales y longitudinales han asociado ambos parámetros con el desarrollo de aterosclerosis en niños y adultos jóvenes (294,295). Conocer los factores determinantes de las elevadas concentraciones de colesterol y triglicéridos podría ser de gran relevancia para prevenir la enfermedad cardiovascular. Así mismo, existen estudios que sugieren que niveles elevados de selenio sérico se asocian con hipercolesterolemia y con un riesgo aumentado de aterosclerosis (29).

En el presente estudio hemos hallado una fuerte asociación entre el selenio y el colesterol en niños. Estos datos son similares a los obtenidos en otros múltiples estudios (275,296–298).

En Italia, Spagnolo et al. en un estudio realizado en la ciudad de Latina, participaron 627 niños (312 niños y 315 niñas) a los que se determinó la concentración de selenio. Se observó que ésta se asociaba positiva y

significativamente con los niveles de colesterol total y HDL-c, tanto en niños como en niñas. Además, el HDL-c y el LDL-c se asociaban de forma independiente con los niveles de selenio séricos en ambos sexos (275).

En Suecia, el estudio llevado a cabo por Gebre-Medhin et al. tenía como objetivo estudiar las relaciones entre las concentraciones séricas de selenio y los lípidos en niños y adolescentes sanos y en un grupo de niños diabéticos. Participaron 13 niños sanos con edades comprendidas entre 8 y 17 años y 27 niños con diabetes mellitus tipo 1 con edades comprendidas entre 5 y 18 años. En niños sanos se halló una correlación positiva entre el selenio sérico y los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL-c. Sin embargo, estas asociaciones no fueron observadas en el grupo de niños que padecían diabetes (296).

En EE.UU., Wells et al. en un estudio realizado entre noviembre de 2004 y marzo de 2005, obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical de 300 nacimientos simples ocurridos en el estado de Maryland. Tras ajustar por edad gestacional, peso al nacimiento, edad materna, raza, hábito tabáquico de la madre, metilmercurio, primiparidad, IMC antes del embarazo y ácidos grasos insaturados, se observó que la concentración de triglicéridos incrementaba al producirse aumentos en los cuartiles de selenio. Sin embargo, al ajustar el modelo por las concentraciones de cobre sérico se perdía la significación (297).

En Finlandia, en el estudio realizado por Stranges et al. en 2011, se halló una correlación positiva e independiente entre las concentraciones de selenio y los niveles de colesterol total, de HDL-c y de LDL-c en un estudio llevado a



cabo en 1235 niños finlandeses. Además, se encontró que por cada 4,64 mg/dL que aumentaba el colesterol, se observaban incrementos de 10 µg/L de selenio sérico (298).

No obstante, existen otros trabajos en los que no se encuentran asociaciones entre el perfil lipídico y el selenio en niños (277,279).

Es importante destacar que el análisis multivariable del presente trabajo reveló que ninguno de los factores anteriormente mencionados se asoció de forma independiente con los niveles de selenio sérico en los niños participantes en el estudio. Sería aconsejable tener en cuenta la existencia de otros factores importantes, especialmente el referido a la ingesta dietética de selenio, así como a las fuentes nutricionales del mismo, ya que existen estudios que han sugerido que ciertas relaciones entre el selenio y otros factores quizás dependan de si este micronutriente procede del pescado o de otras fuentes distintas al mismo (299).

### **3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio es de corte o transversal. La falta de una secuencia temporal, propia del diseño, es una de las principales limitaciones ya que dificulta la determinación de una posible causa-efecto. Además el hecho de que las muestras de este estudio sean una población laboral hospitalaria y una población pediátrica procedente de consulta ambulatoria, supone una

limitación a su validez externa por lo que no se pueden generalizar los datos a la población general.

#### **4. CONSIDERACIONES FINALES**

Las fortalezas de este estudio incluyen la determinación de selenio en suero, que además de ser un biomarcador del estatus del selenio a corto y largo plazo, no está sujeta a las limitaciones preanalíticas de otras muestras biológicas, la elevada sensibilidad de la técnica empleada con un límite de detección bajo y la participación en programas de control de calidad internacionales.

En relación a la muestra biológica empleada, la orina presenta diversas limitaciones importantes, como por ejemplo, la posible contaminación en su recogida por parte de los participantes. Las guías y documentos internacionales de elementos traza tampoco recomiendan el análisis de selenio en pelo y uñas ya que no se conoce si el selenio en este tipo de muestras proviene de la contaminación endógena o exógena, además de que existe variabilidad individual y no existen apenas controles de calidad ni materiales de referencia para su análisis exacto y preciso (300).

Por otra parte, otra fortaleza de este estudio es que no solo se ha medido el selenio, sino las posibles interacciones con otros metales esenciales, como el zinc y el cobre, siendo el primer estudio de estas características en España y uno de los pocos a nivel internacional que analiza este aspecto.

En nuestro estudio, se ha observado que los niveles de colesterol, de LDL-c y de glucosa se asocian positivamente con la concentración de selenio. Estos resultados sugieren que concentraciones séricas de selenio no tan elevadas

pueden asociarse con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en población adulta. La existencia de resultados contradictorios en otros estudios sugiere una asociación en forma de U entre el selenio y la enfermedad cardiovascular por lo que sería interesante realizar más estudios en el futuro para investigar el papel del selenio en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa en humanos.

En el análisis univariable de nuestro trabajo se ha hallado que las personas adultas que padecen obesidad presentan mayores niveles de selenio que las que padecen sobrepeso. Sin embargo, el análisis multivariable reveló que la obesidad no se asoció de forma independiente con el selenio. A pesar de ello, sería de gran interés realizar futuros estudios debido a que la mayor concentración de selenio en personas con obesidad puede estar asociada a factores genéticos. Así, puede haber un componente genético importante que influya en las diferencias interindividuales en el metabolismo del selenio. Estas futuras investigaciones podrían predecir la asociación entre determinados factores genéticos y la respuesta a suplementación con selenio en sujetos que padecen obesidad.

Por otra parte, otra posible línea futura de investigación sería estudiar más profundamente el estatus del selenio en la gestación teniendo en cuenta la edad gestacional, los suplementos dietéticos y los tratamientos médicos recibidos durante el mismo, ya que en mujeres embarazadas existe un mayor requerimiento de selenio, probablemente debido al crecimiento fetal.

Además, sería relevante realizar más estudios en el futuro para investigar más detalladamente la influencia de los estrógenos en el estatus del selenio

teniendo en cuenta el uso de anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo.

Por último, en nuestro estudio se ha observado una asociación independiente entre las concentraciones de selenio en suero y el estado de viudedad. La menor concentración de selenio en los participantes en estado de viudez podría significar que este subgrupo de sujetos es especialmente vulnerable a la malnutrición. Por ello, sería interesante diseñar más estudios para poder establecer, en el caso de que sea necesario, programas de nutrición para este grupo poblacional con el fin de paliar el avance de diversas enfermedades o condiciones fisiológicas asociadas a la malnutrición.

Recientemente, en el marco del programa Horizon 2020 se va a establecer una estructura estable de biovigilancia humana, en la que España participa a través del Centro Nacional de Sanidad Ambiental (ISCIII). Sería conveniente incluir la biomonitorización del selenio en población española de forma que se podrían confirmar los hallazgos de este estudio, conocer la situación actual en España, así como aumentar la difusión y la comunicación del riesgo a sectores vulnerables de la población.



## **VII. CONCLUSIONES**



1. Se observa una media global de selenio en suero de 79,5 y 69,6  $\mu\text{g/L}$  en adultos y niños, respectivamente.
2. En relación a la asociación de las concentraciones de selenio en suero con variables sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones:
  - 2.1. En la población adulta no se hallan diferencias en la concentración de selenio entre hombres y mujeres.
  - 2.2. En la población adulta se observa una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la concentración de selenio en suero.
  - 2.3. En los participantes en estado de viudedad se halla una concentración de selenio en suero muy inferior al resto de participantes.
  - 2.4. En la población infantil no se observa ninguna asociación significativa entre las concentraciones de selenio en suero y las variables sociodemográficas, hábitos de vida y aficiones.
3. En la población adulta se halla una correlación positiva entre las concentraciones de selenio en suero y el zinc. Sin embargo, en la población infantil no se observa correlación con los elementos traza esenciales estudiados.
4. En la población infantil las concentraciones de ceruloplasmina se correlacionan positivamente con las concentraciones de cobre en suero.



5. Frente a nuestra hipótesis inicial, en la población adulta se observa que las concentraciones de colesterol total y LDL-c se correlacionan positivamente con las concentraciones de selenio en suero. Sin embargo, en la población infantil no se halla ninguna asociación significativa entre la concentración de selenio en suero y el perfil lipídico.

6. En adultos se observa que las concentraciones de glucosa se correlacionan positivamente con las concentraciones de selenio en suero.

7. En población adulta no se encuentra ninguna asociación entre la concentración de selenio en suero y el índice de masa corporal. Tampoco se halló dicha asociación en la población infantil.

## **VIII. ANEXOS**



## ANEXO I: CARTA DE INVITACIÓN AL ESTUDIO

Estimado compañero/a:

La Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en colaboración con los servicios de Medicina Preventiva y Prevención y Salud Laboral del Hospital Clínico San Carlos, está realizando un estudio destinado a conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados a dichas concentraciones en el personal laboral del hospital.

Los elementos traza esenciales desempeñan un papel primordial en la nutrición y participan en numerosos procesos biológicos, siendo indispensables para la vida. Sin embargo, tanto la carencia como el exceso pueden ser perjudiciales para la salud. Numerosos estudios han mostrado efectos adversos de los elementos traza tóxicos con concentraciones cada vez más bajas, por lo que es fundamental conocer sus niveles en nuestra población e identificar las posibles fuentes de exposición.

El estudio comprende la valoración de los elementos traza esenciales (cobre, zinc y selenio), los elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio), así como la realización de un hemograma y un perfil bioquímico completo (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT y albúmina). Además se estudiarán los factores de exposición a dichos elementos a través de un cuestionario estructurado.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Para ello, las personas que estén interesadas deberán ponerse en contacto con los responsables del estudio, que figuran al final de esta carta. Concertaremos una cita con usted en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en el que le realizaremos la entrevista y el análisis de sangre (aproximadamente media hora).

Los resultados obtenidos serán confidenciales (ley orgánica de protección de datos 15/99) y podrá recogerlos en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos cuando estén disponibles.

Le agradecemos de antemano el tiempo dedicado y su participación desinteresada en este proyecto. Sin la colaboración de personas como usted no sería posible avanzar en el conocimiento de las enfermedades, por eso su ayuda es inestimable.

Reciba un cordial saludo


Dra. Montserrat González-Estecha  
Unidad de elementos traza

Dra. Elena Trasobares  
Unidad de elementos traza

Dra. Pilar Oliván  
Unidad de elementos traza

Para concertar una cita llame al 7276  
UNIDAD DE ELEMENTOS TRAZA  
Servicio de Análisis Clínicos  
Planta baja sur

## ANEXO II: CARTEL PUBLICITARIO DEL ESTUDIO



**ESTUDIO**  
**Elementos traza**  
**esenciales y tóxicos**  
**en la población**  
**laboral del Hospital**  
**Clínico**

*Organiza:*  
*Unidad de Elementos Traza (Servicio de Análisis Clínicos)*  
*Servicio de Medicina Preventiva*  
*Servicio de Prevención y Salud Laboral*

*Los trabajadores del hospital que estén interesados en participar en este estudio pueden ponerse en contacto con la Unidad de Elementos Traza en el teléfono abajo indicado*

**Unidad de Elementos Traza**  
*Servicio de Análisis Clínicos*  
*Planta Baja Sur*  
*Tel. Inter.: **7276***

estudio

### ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA POBLACIÓN ADULTA

#### Consentimiento informado

El objetivo del estudio es conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados en una muestra representativa de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.

Para ello se realizará un hemograma, un perfil bioquímico (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, albúmina), elementos traza esenciales (cobre, zinc, selenio) y elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio) y se procederá a la cumplimentación de un cuestionario.

La inclusión en el estudio no supone ningún riesgo para la salud de las personas participantes. Dicho estudio tiene fines exclusivamente científicos, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de carácter personal.

Los participantes recibirán los resultados de la analítica realizada.

	SI	NO
He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado		
He podido hacer preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido una respuesta satisfactoria		
He recibido suficiente información sobre el estudio		
He tenido tiempo suficiente para decidir si deseaba participar		
Soy consciente de que mi participación es voluntaria		

Yo, D/Dña ..... con número de DNI

..... presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha: .....de.....de.....

Firma del participante:

----------------------

## ANEXO IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA POBLACIÓN INFANTIL

### CONSENTIMIENTO INFORMADO



#### Consentimiento informado:

El objetivo de este estudio es analizar las concentraciones de plomo y mercurio en sangre en niños que acuden a consultas ambulatorias de pediatría del Hospital Universitario San Carlos de Madrid y valorar estos niveles tras la prohibición de uso de este metal en gasolinas y con el consumo de pescado.

Para ello se cuantificarán las concentraciones de plomo y mercurio en las muestras de sangre residuales que se le extraigan a los niños que un facultativo determine extracciones sanguíneas para determinar otros parámetros.

La inclusión en el estudio no supone ningún riesgo para la salud de las personas participantes y no altera los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas sobre la muestra de sangre extraída.

Dicho estudio tiene fines exclusivamente científicos, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de carácter personal.

Los participantes recibirán los resultados de sus concentraciones de plomo y mercurio analizadas en sangre

	SI	NO
▪ He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He podido hacer preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido una respuesta satisfactoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He recibido suficiente información sobre el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He tenido tiempo suficiente para decidir si deseaba participar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Soy consciente de que mi participación es voluntaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yo, D/Dña ..... con número de DNI .....

.....

presto libremente mi consentimiento para que mi hijo(a) participe en el estudio.

Fecha: .....de.....de.....

Firma del participante:

## ANEXO V: CUESTIONARIO PESA®

## CUESTIONARIO GENERAL DE EXPOSICIÓN AL PLOMO

CÓDIGO INDIVIDUAL      |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fecha de la entrevista      |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Teléfonos de contacto    |\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....  
                                   |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....  
                                   |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....

Dirección .....

Datos del entrevistador: nombre y apellidos.....  
Código |\_|\_|\_|\_|



## DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de la extracción:    |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

1. Fecha de nacimiento:    |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

2. Sexo:

Hombre |\_| 1                   mujer |\_| 2

3. Peso

|\_|\_|\_| Kg                   ns/nr |\_| 9

4. Talla

|\_|\_|\_| cm                   ns/nr |\_| 9

5. Estado civil:

soltero/a	_  1
casado/a o en pareja	_  2
viudo/a	_  3
separado/a divorciado/a	_  4
ns, nr	_  9

6. Provincia y país de nacimiento:

.....

7. ¿Dónde vive actualmente?

Centro ciudad (hábitat urbano)	_  1
Barrio residencial (hábitat urbano)	_  2
Hábitat rural	_  3
ns, nr	_  9

8. ¿Cuánto tiempo lleva viviendo en su domicilio actual?

|\_|\_| años    |\_|\_| meses                   ns, nr |\_|\_| 999

9. ¿Qué tipo de estudios tiene Ud.?

a) no tiene estudios

B) Primarios

C) Secundarios

D) FP/módulos

E) Universitarios

H) ns, nr

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 9

10. ¿En cuál de estas situaciones se encuentra Ud.?

Trabajando

1

En paro

2

Jubilación, prejubilación o invalidez (habiendo trabajado)

3

Recibiendo una pensión -nunca trabajó-

4

Atendiendo las labores del hogar

5

Estudiando

6

Otra (Anote): \_\_\_\_\_

7

ns/nr.....

9

11. ¿Cuál es su ocupación actual? Indique su turno de trabajo.

.....  
.....

## HÁBITOS

### A) Alcohol

12. ¿Toma usted vino, cerveza o alguna otra bebida alcohólica?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

13. ¿Qué bebidas toma y con qué frecuencia?

	Cantidad. Nº Unidades	Frecuencia*
Cerveza. Unidades (caña/botellín).		
Cerveza. Unidades (tercio/lata)		
Vino (125mL ). Unidades (Copas)		
Cava (125 mL). Unidades (Copas)		
Sidra (125 mL). Unidades (Vaso)		
Vinos secos (jerez, oporto, vermut). Unidades (copas)		
Licores (ginebra, vodka, whisky, coñac, ron). Unidades (copas)		
Licores caseros. Unidades (copas)		

**Frecuencia\*:** 1: a diario o casi, 2: 3-4 veces/semana, 3: 1-2 veces/semana, 4: 1 vez/ mes, 5: ocasionalmente

## **B) Tabaco**

14. ¿Fuma usted?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

\*si contesta NO pase a la pregunta 18

15. ¿Cuánto fuma en promedio/día?(sí menos de 1 poner 1)

cigarros |\_|\_|

puros |\_|\_|

pipa |\_|\_|

16. ¿A qué edad empezó a fumar?

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

17. ¿Ha cambiado la cantidad de tabaco fumado en los últimos 6 meses?

no |\_| 1

sí, fumo menos |\_| 2

sí, fumo más |\_| 3

ns, nr |\_| 9

18. ¿Ha fumado usted más de 1 cig/día durante alguna época de su vida?

sí |\_|

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

\*si contesta NO pase a la pregunta 22

19. ¿A qué edad empezó a fumar? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

20. ¿Cuánto fumaba en promedio/día? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

cigarros |\_|\_|

puros |\_|\_|

pipa |\_|\_|

21. ¿A que edad lo dejó? (EXFUMADORES)

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

22. ¿Fuma alguien en su domicilio (espacios comunes)?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

23. ¿Fuma alguien en su lugar de trabajo (espacios comunes)?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

**C) Otras sustancias:**

24. ¿Consume alguna de estas sustancias?

Greta	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Azarcón	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Pay-loo-ah	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Hai ge fen	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____

**D) Calcio:**

25. ¿Consume alguno de estos productos habitualmente?

ALIMENTOS – CANTIDADES	Ingesta promedio				
	NUNCA	AÑO	MES	SEMANA	DÍA
1 – Leche entera (1 taza, 200 cc.)					
2 – Leche desnatada/semidesnatada (1 taza, 200 cc.)					
3 – Yogur (1 unidad)					
4 – Yogur desnatado (1 unidad)					
5 – Yogures especiales (1 unidad)					
6 – Petit suisse (1 unidad)					
7 – Queso en porciones o cremoso (1 porción)					
8 – Queso blanco o fresco (Burgos, cabra, 50g.)					
9 – Quesos curados o semicurados (50 g.)					
10 – Helados de leche (1 cucurucho)					
11 – Batidos de leche (1 taza, 200 cc.)					
12 – Otros productos lácteos: natillas, flan, cuajada (1 ración, 200 cc.)					
13 – Suplementos de calcio (1 unidad)					
14 – Alimentos enriquecidos con calcio (ej: leche de soja)					

**E) Actividad física**

26. ¿Realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

27. ¿Cuántas horas le dedica a la semana?

|\_|\_| horas

|\_|\_| minutos

ns, nr |\_|\_| 999

28. Si realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre, ¿dónde lo realiza?

al aire libre |\_| 1

bajo techo |\_| 2

ambas |\_| 3

#### **F) Maquillaje**

29. ¿Acostumbra a pintarse los ojos con Kohl, surma o kajal esmaltado?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

#### **G) Tintes**

30. ¿Acostumbra a utilizar henna para teñirse el cabello?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

31. ¿Cada cuánto tiempo se tiñe el pelo con henna?

|\_|\_| meses

|\_|\_| días

ns, nr |\_|\_| 999

32. ¿Utiliza henna para realizarse tatuajes?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

33. ¿Cada cuánto tiempo la utiliza?

|\_|\_| meses

|\_|\_| días

ns, nr |\_|\_| 999

## EXPOSICIÓN LABORAL

34. ¿Usted o la persona con la que convive trabaja o ha trabajado en alguna de las siguientes actividades?

	usted		conviviente	
	sí trabajo	sí he trabajado	sí trabajo	sí he trabajado
Fundiciones y refinados de plomo				
Recuperación de plomo de residuos metálicos (chatarra)				
Tubos de fontanería				
Fabricación y reciclado de acumuladores eléctricos (baterías)				
Soldadura de objetos y aleaciones de plomo				
Tratamientos térmicos en baños de plomo				
Fabricación de explosivos				
Fabricación y manipulación de arseniato de plomo como insecticida				
Fabricación y/o utilización de pinturas, esmaltes, barnices compuestos de sales y óxidos de plomo				
Industrias de plástico que utilicen aditivos a base de plomo				
Fabricación de municiones de plomo y su empleo en locales cerrados				
Trabajos de demolición, especialmente raspado, quemado y oxicorte de materiales recubiertos con pintura de plomo				
Trabajo en imprenta con tipografía de plomo				
Aleaciones antifricción				
Células fotoeléctricas				
Barras captadoras de neutrones en proceso de fisión de reactores nucleares				
Acumuladores alcalinos				
Cerámica, esmaltes, pigmentos, pinturas y tintes				
Caucho				
Gasolineras				

35. Si trabaja o trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuántas horas emplea o empleaba al día en su puesto de trabajo?

Horas
 ns, nr  99

36. Si trabaja o trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuánto tiempo desempeñó o lleva desempeñando su trabajo actual?

Años
   meses
ns, nr  999

37. Si trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuánto tiempo hace que dejó dicho trabajo?

Años
   meses
ns, nr  999

38. Si usted o algún conviviente trabaja en alguna de las actividades antes mencionadas, ¿lava en su casa la ropa de trabajo?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

### CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

39. ¿Su vivienda está cerca de alguna de las siguientes industrias?

Gasolinera	<input type="checkbox"/>
Imprenta	<input type="checkbox"/>
Industria de plomo	<input type="checkbox"/>
Ebanistería	<input type="checkbox"/>
Fábrica/taller de baterías	<input type="checkbox"/>
Fábrica/taller pinturas o barnices	<input type="checkbox"/>
Taller de cerámica	<input type="checkbox"/>
Refinería	<input type="checkbox"/>
	ns, nr <input type="checkbox"/> 9

40. ¿Son de PVC las tuberías de su casa?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

41. ¿Cuántos años tiene su vivienda actual?

Años      meses    ns/nr     999

\* Sí es posterior a 1991 pasar a la pregunta 49

42. ¿La pintura de su vivienda es anterior al año 1991?

sí ☐ 1    no ☐ 2    ns/nr ☐ 9

43. ¿La pintura de su vivienda se descascarilla?

sí ☐ 1    no ☐ 2    ns/nr    ☐ 9

44. ¿Ha restaurado la pintura de algún elemento de su vivienda en los últimos 6 meses?

sí ☐ 1    no ☐ 2    ns/nr ☐ 9

45. ¿Son de plomo las tuberías de su casa?

sí ☐ 1    no ☐ 2    ns/nr ☐ 9

46. ¿Son de plomo las tuberías de la red general del edificio?

sí ☐ 1    no ☐ 2    ns/nr ☐ 9

47. ¿Tiene pavimento de cerámica/baldosa antigua en casa?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

48. ¿Tiene vidrios emplomados en su casa?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

### TRANSPORTE

49. ¿Qué medio de transporte utiliza y durante cuántas horas o minutos al día?

Vehículo particular	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Motocicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bicicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Metro	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Autobús	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A pie	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Otro (especificar) _____		horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

50. ¿Cómo es el tráfico en su calle?

Bajo ☐ 1  
Medio ☐ 2  
Alto ☐ 3  
ns/nr ☐ 9

51. ¿Cómo es el tráfico en su zona de trabajo?

Bajo ☐ 1  
Medio ☐ 2  
Alto ☐ 3  
ns/nr ☐ 9

### UTENSILIOS DE COCINA

52. ¿Qué agua utiliza más frecuentemente para preparar los alimentos?

Agua de grifo ☐ 1  
Agua embotellada ☐ 2  
Agua filtrada ☐ 3  
Otros (especificar).....  
ns/nr ☐ 9



53. Si emplea agua de grifo para cocinar, generalmente ésta es:

Caliente	<input type="checkbox"/> 1
Fría	<input type="checkbox"/> 2
ns/nr	<input type="checkbox"/> 9

54. ¿Qué agua utiliza más frecuentemente para beber?

Agua de grifo	<input type="checkbox"/> 1
Agua embotellada	<input type="checkbox"/> 2
Agua filtrada	<input type="checkbox"/> 3
Otros (especificar).....	
ns/nr	<input type="checkbox"/> 9

55. ¿Guarda o conserva los alimentos en utensilios de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

56. ¿Cocina o prepara los alimentos en vajilla de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

57. ¿Acostumbra a servir los alimentos o bebidas en vajilla de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

58. ¿Guarda o conserva los alimentos en recipientes de plástico PVC?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

## AFICIONES

59. ¿Es aficionado a la cerámica, a la alfarería o a hacer vidrieras?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

60. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas        ns/nr ☐ 999

61. ¿Trabaja con greta?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

62. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive hace cerámica, alfarería o vidrieras?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nc ☐ 9

63. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

64. ¿Tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí  1      no  2              ns/nr    9

65. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

66. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí  1      no  2              ns/nr    9

67. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

68. ¿Es usted aficionado a la jardinería?

sí  1      no  2              ns/nr    9

69. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

70. Si es usted pescador o cazador, ¿prepara usted su munición o emplomadas?

sí  1      no  2              ns/nr    9

71. Si padece alguna enfermedad en la actualidad, indique cuál.

.....  
.....

72. ¿Qué medicación toma habitualmente?

.....  
.....

73. Si toma habitualmente algún suplemento vitamínico-mineral, indique cuál.

.....  
.....

74. ¿Está usted embarazada?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

75. ¿Ha tenido usted la menopausia?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9





## **IX. BIBLIOGRAFÍA**



1. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(7):775-806.
2. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):593-9.
3. Oldfield JE. Selenium world atlas. Selenium-Tellurium Development Association (STDA), Selenium World Atlas (Belgium); 2002.
4. Tato Rocha RE, Cárdenas Viedma E, Herrero Huerta E. Selenium: the physiopathological and clinical implications. *An Med Interna*. 1994;11(9):457-63.
5. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(2):203-15.
6. Arnér ESJ. Selenoproteins-What unique properties can arise with selenocysteine in place of cysteine? *Exp Cell Res*. 2010;316(8):1296-303.
7. Hernández-Mendoza H, Rios-Lugo MJ. Rol biológico del selenio en el humano. *Química Viva*. Universidad de Buenos Aires; 2009;8(2):64-79.
8. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* (London, England). 2012;379(9822):1256-68.
9. Tan J, Zhu W, Wang W, Li R, Hou S, Wang D, et al. Selenium in soil and endemic diseases in China. *Sci Total Environ*. 2002;284(1-3):227-35.
10. Lee SO, Nadiminty N, Wu XX, Lou W, Dong Y, Ip C, et al. Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 2005;65(8):3487-92.
11. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996;276(24):1957-63.
12. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis*. 1992;96(1):33-42.
13. Bukkens SG, de Vos N, Kok FJ, Schouten EG, de Bruijn AM, Hofman A. Selenium status and cardiovascular risk factors in healthy Dutch subjects. *J Am Coll Nutr*. 1990;9(2):128-35.
14. Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr*. 2001;85(5):517-47.
15. Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):379-84.



16. Oluboyo AO, Adijeh RU, Onyenekwe CC, Oluboyo BO, Mbaeri TC, Odiegwu CN, et al. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 2012;41 Suppl:51-4.
17. Celik T, Savas N, Kurtoglu S, Sangun O, Aydin Z, Didin M, et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in Hatay. *Türk Pediatr Arşivi*. 2014;49(2):111-6.
18. Harrison JH, Conrad HR. Effect of dietary calcium on selenium absorption by the nonlactating dairy cow. *J Dairy Sci*. 1984;67(8):1860-4.
19. Semba RD, Ricks MO, Ferrucci L, Xue Q-L, Guralnik JM, Fried LP. Low serum selenium is associated with anemia among older adults in the United States. *Eur J Clin Nutr*. 2007;63(1):93-9.
20. Semba RD, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks MO, Ray AL, Xue Q-L, et al. Low Serum Selenium Is Associated with Anemia Among Older Women Living in the Community: The Women's Health and Aging Studies I and II. *Biol Trace Elem Res*. 2006;112(2):97-108.
21. Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, Quigley G, Reston L, Jacobson B. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem*. 1988;34(8):1625-8.
22. Malvy DJ-M, Arnaud J, Burtshy B, Richard M-J, Favier A, Houot O, et al. Reference values for serum zinc and selenium of French healthy children. *Eur J Epidemiol*. 1993;9(2):155-61.
23. Obeid O, Elfakhani M, Hlais S, Iskandar M, Batal M, Mouneimne Y, et al. Plasma copper, zinc, and selenium levels and correlates with metabolic syndrome components of lebanese adults. *Biol Trace Elem Res*. 2008;123(1-3):58-65.
24. Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr*. 2006;95(2):313-20.
25. Patterson B, Veillon CC, Taylor P, Patterson K, Levander OA. Selenium metabolism in humans differs by gender: results from a stable isotope tracer study. *FASEB J*. 2001;15(5):A969.
26. Ha E-J, Smith AM. Selenium-dependent glutathione peroxidase activity is increased in healthy post-menopausal women. *Biol Trace Elem Res*. 2009;131(1):90-5.
27. Izquierdo Alvarez S, Castañón SG, Ruata MLC, Aragüés EF, Terraz PB, Irazabal YG, et al. Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Biol*. 2007;21 Suppl 1:49-52.

28. Kafai MR, Ganji V. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Trace Elem Med Biol.* 2003;17(1):13-8.
29. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GAA. Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(Pt 5):364-75.
30. International Programme on Chemical Safety. Selenium: Environmental Health Criteria 58. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc58.htm#SectionNumber:4.2>  
[Consultado 5 Diciembre 2015]
31. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for selenium. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>  
[Consultado 29 Abril 2015].
32. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 1973;179(4073):588-90.
33. Sánchez-Ocampo A, Torres-Pérez J, Jiménez-Reyes M. Selenium levels in the serum of workers at a rubber tire repair shop. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996;57(1):72-5.
34. Göen T, Schaller B, Jäger T, Bräu-Dümler C, Schaller KH, Drexler H. Biological monitoring of exposure and effects in workers employed in a selenium-processing plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(5):623-30.
35. Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2013;18(3):3292-311.
36. Barceloux DG. Selenium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(2):145-72.
37. Wen H, Carignan J. Reviews on atmospheric selenium: Emissions, speciation and fate. *Atmos Environ.* 2007;41(34):7151-65.
38. Gay MBG, Ghillebaert DGF. Sélénium et ses composés. Disponible en: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/3012>  
[Consultado 4 Diciembre 2015]

39. Organización Mundial de la Salud. Guías para la calidad del agua potable, tercera edición. World Health Organization. Disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3rev/es/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/es/)  
[Consultado 4 Diciembre 2015]
40. Underwood EJ. The Mineral Nutrition of Livestock. 1999.
41. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*. 1991;87(3):339-51.
42. Bernhard D, Rossmann A, Wick G. Metals in cigarette smoke. *IUBMB Life*. 2005;57(12):805-9.
43. Malagoli M, Schiavon M, Dall'Acqua S, Pilon-Smits EAH. Effects of selenium biofortification on crop nutritional quality. *Front Plant Sci*. 2015;6:280.
44. Stadlober M, Sager M, Irgolic KJ. Effects of selenate supplemented fertilisation on the selenium level of cereals — identification and quantification of selenium compounds by HPLC–ICP–MS. *Food Chem*. 2001;73(3):357-66.
45. Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Anal Bioanal Chem*. 2006;385(7):1304-23.
46. Lemire M, Mergler D, Fillion M, Passos CJS, Guimarães JRD, Davidson R, et al. Elevated blood selenium levels in the Brazilian Amazon. *Sci Total Environ*. 2006;366(1):101-11.
47. Niskar AS, Paschal DC, Kieszak SM, Flegal KM, Bowman B, Gunter EW, et al. Serum selenium levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Biol Trace Elem Res*. 2003;91(1):1-10.
48. Imai H, Kashiwazaki H, Suzuki T, Kabuto M, Himeno S, Watanabe C, et al. Selenium levels and glutathione peroxidase activities in blood in an andean high-altitude population. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1995;41(3):349-61.
49. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr*. 2004;92(4):557-73.
50. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Micronutrientes. Datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). 2011.
51. Tuni OM, Carbajal Á, Vives CC, Forneiro LC. Tablas de composición de alimentos. 15.<sup>a</sup> ed. Ediciones Pirámide; 2011.
52. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother*. 2003;57(3-4):134-44.
53. Nuttall KL. Evaluating Selenium Poisoning. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(4):409-20.

54. Medinsky MA, Cuddihy RG, McClellan RO. Systemic absorption of selenious acid and elemental selenium aerosols in rats. *J Toxicol Environ Health*. 1981;8(5-6):917-28.
55. Amaya García M. J, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. Micronutrientes en cirugía bariátrica. *Nutr Hosp. Aula Médica Ediciones (Grupo Aula Médica S.L.)*; 2012;27(2):349-61.
56. Swanson CA, Patterson BH, Levander OA, Veillon C, Taylor PR, Helzlsouer K, et al. Human [74Se]selenomethionine metabolism: a kinetic model. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(5):917-26.
57. Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. *Analyst*. 1992;117(3):559-62.
58. Chen L, Hogan GR, Razniak SL. Tissue distribution of selenate, selenite, selenocystine, and selenomethionine in mice. *J Environ Sci Heal Part A Environ Sci Eng Toxicol*. 1994;29(9):2023-39.
59. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:37-50.
60. Flora SJS. Nutritional Components Modify Metal Absorption, Toxic Response and Chelation Therapy. *J Nutr Environ Med*. Taylor & Francis; 2009;
61. Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect*. 1998;106 Suppl:203-16.
62. Cocho J, Escanero J, González de Buitrago J. Selenio. En: *Análisis de Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*. 1998. p. 415-35.
63. Burke KE, Burford RG, Combs GF, French IW, Skeffington DR. The effect of topical L-selenomethionine on minimal erythema dose of ultraviolet irradiation in humans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1992;9(2):52-7.
64. Kalivas J. Lack of serum selenium rise after overnight application of selenium sulfide. *Arch Dermatol*. 1993;129(5):646-8.
65. Oster O, Prellwitz W. The renal excretion of selenium. *Biol Trace Elem Res*. 1990;24(2):119-46.
66. Vitoux D, Arnaud J, Chappuis P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? *J Trace Elem Med Biol*. 1999;13(3):113-28.
67. Suzuki KT. Metabolomics of Selenium: Se Metabolites Based on Speciation Studies. *J Heal Sci*. 2005;51(2):107-14.

68. Kobayashi Y, Ogra Y, Suzuki KT. Speciation and metabolism of selenium injected with <sup>82</sup>Se-enriched selenite and selenate in rats. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;760(1):73-81.
69. Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br J Nutr.* 2008;100(2):238-53.
70. Lombeck I, Kasperek K, Harbisch HD, Feinendegen LE, Bremer HJ. The selenium state of healthy children. I. Serum selenium concentration at different ages; activity of glutathione peroxidase of erythrocytes at different ages; selenium content of food of infants. *Eur J Pediatr.* 1977;125(1):81-8.
71. Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, Den Hond E, Thijs L, Fagard RH, et al. Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study. *Eur Heart J.* 2007;28(5):628-33.
72. Persson-Moschos M, Huang W, Srikumar TS, Akesson B, Lindeberg S. Selenoprotein P in serum as a biochemical marker of selenium status. *Analyst.* 1995;120(3):833-6.
73. Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H. Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(2-3):141-50.
74. Ballihaut G, Kilpatrick LE, Davis WC. Detection, identification, and quantification of selenoproteins in a candidate human plasma standard reference material. *Anal Chem.* 2011;83(22):8667-74.
75. Böck A, Forchhammer K, Heider J, Leinfelder W, Sawers G, Veprek B, et al. Selenocysteine: the 21st amino acid. *Mol Microbiol.* 1991;5(3):515-20.
76. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(11):1441-7.
77. Vendeland SC, Beilstein MA, Chen CL, Jensen ON, Barofsky E, Whanger PD. Purification and properties of selenoprotein W from rat muscle. *J Biol Chem.* 1993;268(23):17103-7.
78. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(2 Suppl):259S - 263S.
79. Chitturi R, Baddam VR, Prasad L, Prashanth L, Kattapagari K. A review on role of essential trace elements in health and disease. *J Dr NTR Univ Heal Sci. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.;* 2015;4(2):75.
80. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the Immune System. *J Nutr.* 2003;133(5):1457S - 1459.
81. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* 2010;140(6):1155-61.

82. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterström O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy*. 1993;48(1):30-6.
83. Kamwesiga J, Mutabazi V, Kayumba J, Tayari J-CK, Uwimbabazi JC, Batanage G, et al. Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2015;29(9):1045-52.
84. Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Rahimifar P, Bahrami S, Delpesheh A, et al. The relationship between selenium levels and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2014;159(1-3):1-7.
85. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* (London, England). 2000;356(9225):233-41.
86. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):762-73.
87. Bleys J, Navas-Acien A, Stranges S, Menke A, Miller ER, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):416-23.
88. Lopes PA, Santos MC, Vicente L, Rodrigues MO, Pavão ML, Nève J, et al. Trace element status (Se, Cu, Zn) in healthy Portuguese subjects of Lisbon population: a reference study. *Biol Trace Elem Res*. 2004;101(1):1-17.
89. Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, Donahue RP, Combs GF, et al. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol*. 2006;163(8):694-9.
90. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, et al. Role of selenium in male reproduction - a review. *Anim Reprod Sci*. 2014;146(1-2):55-62.
91. Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CWG, Poston L. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier; 2012;206(1):21-30.
92. Navarro-Alarcón M, López-G de la Serrana H, Pérez-Valero V, López-Martínez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ*. 1999;228(1):79-85.
93. Storino MA, Contreras MA, Rojano J, Serrano R, Nouel A. Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: un viaje hacia el daño endotelial. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(6):392-8.
94. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):829-34.
95. Drake EN. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med Hypotheses*. 2006;67(2):318-22.

96. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol.* 2005;184(3):455-65.
97. Casals Mercadal G, Torra Santamaria M, Deulofeu Piquet R, Ballesta Gimeno A. Importancia del selenio en la práctica clínica. *Revisión.* 2005;24(3):144.
98. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(7):1337-83.
99. Reinhold JG. Trace elements--a selective survey. *Clin Chem.* 1975;21(4):476-500.
100. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. *Sci World J.* 2015;2015:318595.
101. Vitamin C can promote selenium utilization. *Nutr Rev.* 2009;48(7):290-1.
102. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(4):521-34.
103. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):2040S - 2051S.
104. King J, Keen C. Zinc. En: *Modern nutrition in health and disease.* 8ª ed. Malvern. EE.UU.: Lea & Febiger; 1994. p. 214-30.
105. Chmielnicka J, Zareba G, Witasik M, Brzeźnicka E. Zinc-selenium interaction in the rat. *Biol Trace Elem Res.* 1988;15:267-76.
106. House WA, Welch RM. Bioavailability of and interactions between zinc and selenium in rats fed wheat grain intrinsically labeled with <sup>65</sup>Zn and <sup>75</sup>Se. *J Nutr.* 1989;119(6):916-21.
107. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):952S - 959S.
108. Espinoza Herrera YP, Muñoz Ruiz LM, Restrepo Gutiérrez JC. Wilson's disease: a review. *Iatreia. Universidad de Antioquia;* 2010;23(1):58-66.
109. Olin KL, Walter RM, Keen CL. Copper deficiency affects selenogluthione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(3):654-8.
110. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *Arch Latinoam Nutr. Archivos Latinoamericanos de Nutrición;* 53(2):119-32.
111. Mostert V, Hill KE, Burk RF. Loss of activity of the selenoenzyme thioredoxin reductase causes induction of hepatic heme oxygenase-1. *FEBS Lett.* 2003;541(1-3):85-8.

112. McPhail DB, Sibbald AM. The role of free radicals in brassica-induced anaemia of sheep: an ESR spin trapping study. *Free Radic Res Commun*. 1992;16(5):277-84.
113. Trasobares Iglesias EM. Plomo y mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con factores de exposición. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010. 2010.
114. González-Estecha M, Trasobares E, Cano S, Fuentes M, Guillén-Pérez JJ. Cuestionario PESA (Plomo En Sangre Adultos).2008. N° de asiento registral: 16/2008/8407. 2008.
115. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Ordoñez Iriarte J, Guillén-Pérez JJ, Aparicio Madre M, Martínez García MJ. Cuestionario EPLINFA (Exposición al Plomo en la Infancia).2014. N° de asiento registral: 16/2014/4147. 2008.
116. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512-9.
117. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298 1999 Dic 14;43088-99 Ref ID 307.
118. Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN. Selenium: its molecular biology and role in human health. Third Edit. Springer Science & Business Media; 2011.
119. Smith AM, Chang MP, Medeiros LC. Generational differences in selenium status of women. *Biol Trace Elem Res*. 2000;75(1-3):157-65.
120. da Cunha S, Filho FMA, Antelo DS, de Souza MM. Serum sample levels of selenium and copper in healthy volunteers living in Rio de Janeiro city. *Sci Total Environ*. 2003;301(1-3):51-4.
121. Letsiou S, Nomikos T, Panagiotakos DB, Pergantis SA, Fragopoulou E, Pitsavos C, et al. Gender-specific distribution of selenium to serum selenoproteins: associations with total selenium levels, age, smoking, body mass index, and physical activity. *Biofactors*. 2014;40(5):524-35.
122. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):643-8.
123. Raghunath R, Tripathi RM, Mahapatra S, Sadasivan S. Selenium levels in biological matrices in adult population of Mumbai, India. *Sci Total Environ*. 2002;285(1-3):21-7.
124. Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K, Tomczak J. Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol Lett*. 2003;137(1-2):95-101.



125. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Division of Health Assessment and Consultation and Division of Health Education and Promotion. Summary report hair analysis panel discussion: exploring the state of the science. Atlanta.Georgia; 2001.
126. Sanz Alaejos M, Díaz Romero C. Urinary selenium concentrations. Clin Chem. 1993;39(10):2040-52.
127. Hambidge M. Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status. J Nutr. 2003;133(3):948S - 955.
128. Allen NE, Morris JS, Ngwenyama RA, Key TJ. A case--control study of selenium in nails and prostate cancer risk in British men. Br J Cancer. 2004;90(7):1392-6.
129. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr. 1991;53(5):1288-94.
130. White M., Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. Sci Total Environ. 1998;216(3):253-70.
131. Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. J Epidemiol Community Heal. 1983;37(3):213-7.
132. Campbell D, Bunker VW, Thomas AJ, Clayton BE. Selenium and vitamin E status of healthy and institutionalized elderly subjects: analysis of plasma, erythrocytes and platelets. Br J Nutr. 1989;62(1):221-7.
133. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. J Nutr. 2010;140(1):81-7.
134. Viegas-Crespo AM, Pavão ML, Paulo O, Santos V, Santos MC, Nève J. Trace element status (Se, Cu, Zn) and serum lipid profile in Portuguese subjects of San Miguel Island from Azores'archipelago. J Trace Elem Med Biol. 2000;14(1):1-5.
135. Dubois F, Teby A, Belleville F, Nabet P, Paysant P. Valeurs usuelles du sélénium sérique dans une population de l'Est de la France. Ann Biol Clin (Paris). John Libbey Eurotext; 1990;48(1):28-32.
136. Luty-Frackiewicz A, Jethon Z, Januszewska L. Effect of smoking and alcohol consumption on the serum selenium level of Lower Silesian population. Sci Total Environ. 2002;285(1-3):89-95.
137. Cerná M, Spěvácková V, Cejchanová M, Benes B, Rössner P, Bavorová H, et al. Population-based biomonitoring in the Czech Republic--the system and selected results. Sci Total Environ. 1997;204(3):263-70.

138. Batárióvá A, Cerná M, Spěvácková V, Cejchanová M, Benes B, Smíd J. Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. *Sci Total Environ.* 2005;338(3):183-8.
139. Benes B, Spevácková V, Smíd J, Batárióvá A, Cejchanová M, Zítková L. Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* 2005;13(4):202-7.
140. Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta.* 2006;365(1-2):310-8.
141. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JP, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40 48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2335-43.
142. Lauretani F, Semba RD, Bandinelli S, Ray AL, Guralnik JM, Ferrucci L. Association of low plasma selenium concentrations with poor muscle strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):347-52.
143. Fernández-Banares F, Dolz C, Mingorance MD, Cabré E, Lachica M, Abad-Lacruz A, et al. Low serum selenium concentration in a healthy population resident in Catalunya: a preliminary report. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44(3):225-9.
144. Torra M, Rodamilans M, Montero F, Corbella J. Serum selenium concentration of a healthy northwest Spanish population. *Biol Trace Elem Res.* 1997;58(1-2):127-33.
145. Diaz Romero C, López Blanco F, Henríquez Sánchez P, Rodríguez E, Serra Majem L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Sci Total Environ.* 2001;269(1-3):65-73.
146. Beck J, Ferrucci L, Sun K, Walston J, Fried LP, Varadhan R, et al. Low serum selenium concentrations are associated with poor grip strength among older women living in the community. *Biofactors.* 2007;29(1):37-44.
147. Levander OA, Morris VC. Dietary selenium levels needed to maintain balance in North American adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(5):809-15.
148. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(4):369-76.
149. Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, Stampfer MJ, Giovannucci E, Baskett CK, et al. Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease in men. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):852-60.
150. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health.* 2001;91(2):258-64.

151. Hu G, Cassano PA. Antioxidant Nutrients and Pulmonary Function: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol*. 2000;151(10):975-81.
152. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The Metabolic Syndrome and Antioxidant Concentrations: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2003;52(9):2346-52.
153. Gibson RS, Martinez OB, MacDonald AC. The zinc, copper, and selenium status of a selected sample of Canadian elderly women. *J Gerontol*. 1985;40(3):296-302.
154. Karita K, Hamada GS, Tsugane S. Comparison of selenium status between Japanese living in Tokyo and Japanese brazilians in São Paulo, Brazil. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(3):197-9.
155. Pinheiro MCN, Müller RCS, Sarkis JE, Vieira JLF, Oikawa T, Gomes MS V, et al. Mercury and selenium concentrations in hair samples of women in fertile age from Amazon riverside communities. *Sci Total Environ*. 2005;349(1-3):284-8.
156. Burguera JL, Burguera M, Galignani M, Alarcón OM, Burguera JA. Blood serum selenium in the province of Mérida, Venezuela, related to sex, cancer incidence and soil selenium content. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1990;4(2):73-7.
157. Chen C-J, Lai J-S, Wu C-C, Lin T-S. Serum selenium in adult Taiwanese. *Sci Total Environ*. 2006;367(1):448-50.
158. Yang K-C, Lee L-T, Lee Y-S, Huang H-Y, Chen C-Y, Huang K-C. Serum selenium concentration is associated with metabolic factors in the elderly: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7(1):38.
159. Lee O, Moon J, Chung Y. The relationship between serum selenium levels and lipid profiles in adult women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2003;49(6):397-404.
160. Matsuda A, Kimura M, Itokawa Y. Selenium level and glutathione peroxidase activity in plasma, erythrocytes and platelets of healthy Japanese volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1997;43(5):497-504.
161. Karita K, Yamanouchi Y, Takano T, Oku J, Kasaki T, Yano E. Associations of blood selenium and serum lipid levels in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(1):119-24.
162. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, Ji R, et al. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):955-65.
163. Li N, Gao Z, Luo D, Tang X, Chen D, Hu Y. Selenium level in the environment and the population of Zhoukoudian area, Beijing, China. *Sci Total Environ*. 2007;381(1-3):105-11.

164. Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(3-4):129-43.
165. Burk RF, Lawrence RA, Correia MA. Sex differences in biochemical manifestations of selenium deficiency in rat liver with special reference to heme metabolism. *Biochem Pharmacol.* 1980;29(1):39-42.
166. Finley JW, Kincaid RL. Effect of sex and time of sampling on selenium and glutathione peroxidase activity in tissues of mature rats. *Biol Trace Elem Res.* 1991;29(3):181-91.
167. Ray AL, Semba RD, Walston J, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks MO, et al. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J Nutr.* 2006;136(1):172-6.
168. de Lorgeril M, Salen P, Accominotti M, Cadau M, Steghens JP, Boucher F, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(6):661-9.
169. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Pantziou C, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, et al. Selenium contributes to myocardial injury and cardiac remodeling in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):272-3.
170. Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol.* 2004;12(9):417-23.
171. Ha EJ, Smith AM. Plasma selenium and plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity increase with estrogen during the menstrual cycle. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1):43-51.
172. Choe S-Y, Kim S-J, Kim H-G, Lee JH, Choi Y, Lee H, et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Sci Total Environ.* 2003;312(1-3):15-21.
173. Zagrodzki P, Ratajczak R. Selenium status, sex hormones, and thyroid function in young women. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22(4):296-304.
174. Marano G, Spagnolo A, Morisi G, Menotti A. Changes of serum selenium and serum cholesterol in children during sexual maturation. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1991;5(1):59-61.
175. Massafra C, De Felice C, Gioia D, Buonocore G. Variations in erythrocyte antioxidant glutathione peroxidase activity during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(1):63-7.
176. Navarro M, López H, Pérez V, López MC. Serum selenium levels during normal pregnancy in healthy Spanish women. *Sci Total Environ.* 1996;186(3):237-42.

177. Mask G, Lane HW. Selected measures of selenium status in full-term and preterm neonates, their mothers and nonpregnant women. *Nutr Res.* 1993;13(8):901-11.
178. Ferrer E, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda MJ, Monleon J. Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ.* 1999;227(2-3):139-43.
179. Guirado Giménez F, Baldellou Vázquez A, Olivares López JL, Marco Tello A, Rebage Moisés V. Niveles séricos de selenio en mujeres embarazadas de Aragón y su influencia sobre los niveles de selenio de sus recién nacidos. *Bol Soc Pediatría Aragón, La Rioja y Soria.* 2006;36(2):49-53.
180. Alegría A, Barberá R, Clemente G, Farré R, García MJ, Lagarda MJ. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;10(4):223-8.
181. Neve J. Sélénium et grossesse. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1990;85:29-33.
182. Zachara BA, Wardak C, Didkowski W, Maciag A, Marchaluk E. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1993;35(1):12-7.
183. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(2):130-2.
184. Chiba M, Masironi R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bull World Health Organ. World Health Organization;* 1992;70(2):269-75.
185. Ellis NI, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Pathol.* 1984;37(2):200-6.
186. Bello S. S, Michalland H. S, Soto I. M, Contreras N. C, Salinas C. J. Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2005;21(3):179-92.
187. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition.* 2003;19(3):240-3.
188. Díaz AD, González-Estecha M, Iglesias EMT, Bayle CM, Ferrer MF, Pérez CF. Cadmio en sangre y su relación con el consumo de tabaco en una población laboral hospitalaria. *Revista de Salud Ambiental.* 2012. p. 102-9.
189. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens y Riesgo Vasc. Elsevier;* 2005;22(01):32-6.
190. Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiański S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46(11):803-8.

191. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9.
192. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed.* 2006;8(4):59.
193. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *FASEB J.* 2007;21(12):3063-74.
194. Holben DH, Smith AM, Ilich JZ, Landoll JD, Holcomb JP, Matkovic V. Selenium intakes, absorption, retention, and status in adolescent girls. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(8):1082-7.
195. Hawkes WC, Alkan FZ, Oehler L. Absorption, Distribution and Excretion of Selenium from Beef and Rice in Healthy North American Men. *J Nutr.* 2003;133(11):3434-42.
196. Morris JG, Cripe WS, Chapman HL, Walker DF, Armstrong JB, Alexander JD, et al. Selenium deficiency in cattle associated with Heinz bodies and anemia. *Science.* 1984;223(4635):491-3.
197. Hampel G, Schaller KH, Rosenmüller M, Oefele C. Selenium-deficiency as contributing factor to anemia and thrombocytopenia in dialysis patients. *Life Support Syst.* 1985;3 Suppl 1:36-40.
198. van Lettow M, West CE, van der Meer JWM, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):526-32.
199. Van Nhien N, Khan NC, Yabutani T, Ninh NX, Kassu A, Huong BTM, et al. Serum levels of trace elements and iron-deficiency anemia in adult Vietnamese. *Biol Trace Elem Res.* 2006;111(1-3):1-9.
200. Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT. Selenium status and its correlates in a British national diet and nutrition survey: people aged 65 years and over. *J Trace Elem Med Biol.* 2002;16(1):1-8.
201. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Hoekstra WG. Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium. *J Nutr.* 1972;102(5):689-96.
202. Walston J. Serum Antioxidants, Inflammation, and Total Mortality in Older Women. *Am J Epidemiol.* 2005;163(1):18-26.
203. McConnell KP, Carpenter DM. Interrelationship between selenium and specific trace elements. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971;137(3):996-1001.

204. Brätter P, Brätter VE, Recknagel S, Brunetto R. Maternal selenium status influences the concentration and binding pattern of zinc in human milk. *J Trace Elem Med Biol.* 1997;11(4):203-9.
205. Mertens K, Lowes DA, Webster NR, Talib J, Hall L, Davies MJ, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth.* 2015;114(6):990-9.
206. Clark NA, Teschke K, Rideout K, Copes R. Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere.* 2007;70(1):155-64.
207. Crews MG, Taper LJ, Ritchey SJ. Effects of oral contraceptive agents on copper and zinc balance in young women. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(9):1940-5.
208. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(10):711-5.
209. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The Molecular Basis for Oxidative Stress-Induced Insulin Resistance. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(7-8):1040-52.
210. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944-8.
211. Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1031:204-13.
212. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):217-23.
213. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2009;117(9):1409-13.
214. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud A-C, Dauchet L, Galan P, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):395-9.
215. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(4):250-6.
216. Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN, Aw TC. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis.* 1998;136(1):25-31.

217. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*. 2015;
218. Pavão M, Cordeiro C, Costa A, Raposo J, Santos M, Nève J, et al. Comparison of whole-blood glutathione peroxidase activity, levels of serum selenium, and lipid peroxidation in subjects from the fishing and rural communities of «Rabo de Peixe» village, San Miguel Island, the Azores' Archipelago, Portugal. *Biol Trace Elem Res*. 2003;92(1):27-40.
219. Jossa F, Trevisan M, Krogh V, Farinaro E, Giumetti D, Fusco G, et al. Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis*. 1991;87(2-3):129-34.
220. Coudray C, Roussel AM, Mainard F, Arnaud J, Favier A. Lipid peroxidation level and antioxidant micronutrient status in a pre-aging population; correlation with chronic disease prevalence in a French epidemiological study (Nantes, France). *J Am Coll Nutr*. 1997;16(6):584-91.
221. Hercberg S, Bertrais S, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Jaouen A, et al. Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX Study. *Lipids*. 2005;40(4):335-42.
222. Mueller AS, Klomann SD, Wolf NM, Schneider S, Schmidt R, Spielmann J, et al. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver. *J Nutr*. 2008;138(12):2328-36.
223. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9412):892-4.
224. Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, Menke A, Ordovas J, et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004. *Am J Epidemiol*. 2009;169(8):996-1003.
225. Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):689-94.
226. Organización Mundial de la Salud. La salud mental y los adultos mayores. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/es/>  
[Consultado 28 Octubre 2015]
227. Donini LM, Savina C, Cannella C. Eating habits and appetite control in the elderly: the anorexia of aging. *Int Psychogeriatr*. 2003;15(1):73-87.
228. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. *Complement Ther Med*. 2012;20(3):119-23.



229. Benton D, Cook R. The impact of selenium supplementation on mood. *Biol Psychiatry*. 1991;29(11):1092-8.
230. Zisook S, Shuchter SR. Depression through the first year after the death of a spouse. *Am J Psychiatry*. 1991;148(10):1346-52.
231. Shahar DR, Schultz R, Shahar A, Wing RR. The effect of widowhood on weight change, dietary intake, and eating behavior in the elderly population. *J Aging Health*. 2001;13(2):189-99.
232. Rosenbloom CA, Whittington FJ. The effects of bereavement on eating behaviors and nutrient intakes in elderly widowed persons. *J Gerontol*. 1993;48(4):S223-9.
233. Millen BE, Ohls JC, Ponza M, McCool AC. The elderly nutrition program: an effective national framework for preventive nutrition interventions. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(2):234-40.
234. Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4-18 y. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(9):873-81.
235. Wang WC, Mäkelä AL, Näntö V, Mäkelä P, Lagström H. The serum selenium concentrations in children and young adults: a long-term study during the Finnish selenium fertilization programme. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(7):529-35.
236. Dabbaghmanesh MH, Sadegholvaad A, Ejtehad F, Omrani G. Low serum selenium concentration as a possible factor for persistent goiter in Iranian school children. *Biofactors*. 2007;29(2-3):77-82.
237. Jacobson BE, Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and a reduced palladium modifier: age-specific reference ranges. *Clin Chem*. 1988;34(4):709-14.
238. Thomas AG, Miller V, Shenkin A, Fell GS, Taylor F. Selenium and Glutathione Peroxidase Status in Paediatric Health and Gastrointestinal Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;9(2):213-9.
239. B Lloyd ERISBEC. Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activity. *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Group; 1989. p. 352.
240. Ward KP, Arthur JR, Russell G, Aggett PJ. Blood selenium content and glutathione peroxidase activity in children with cystic fibrosis, coeliac disease, asthma, and epilepsy. *Eur J Pediatr*. 1984;142(1):21-4.
241. Chakar A, Mokni R, Chappuis P, Mahu J-L, Walravens PA, Bleiberg-Daniel F, et al. Selenium status of healthy immigrant parisian preschool children. *Biol Trace Elem Res*. 1993;36(1):25-33.

242. Micetić-Turk D, Turk Z, Radolli L. Serum selenium values in healthy children aged 1-18 years in NE Slovenia. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(3):192-4.
243. Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby L-E, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, et al. Trace element levels in whole blood and serum from Swedish adolescents. *Sci Total Environ.* 2002;286(1-3):129-41.
244. Verlinden M, van Sprundel M, Van der Auwera JC, Eylenbosch WJ. The selenium status of Belgian population groups : II. Newborns, children, and the aged. *Biol Trace Elem Res.* 1983;5(2):103-13.
245. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Bernard D, Matthys M, Vercaemst R, Bleton V. Serum alpha-tocopherol and selenium in Belgian infants and children. *Biol Trace Elem Res.* 2001;79(2):115-20.
246. Brtková A, Magálová T, Béderová A, Babinská K, Barteková S. Serum selenium levels in healthy Slovak children and adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 1999;67(1):49-54.
247. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A, et al. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin Chem.* 2002;48(3):555-60.
248. Rügauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol.* 1997;11(2):92-8.
249. Mussalo-Rauhamaa H, Vuori E, Lehto JJ, Akerblom H, Räsänen L. Increase in serum selenium levels in Finnish children and young adults during 1980-1986: a correlation between the serum levels and the estimated intake. *Eur J Clin Nutr.* 1993;47(10):711-7.
250. Navia B, Ortega RM, Perea JM, Aparicio A, López-Sobaler AM, Rodríguez-Rodríguez E. Selenium status in a group of schoolchildren from the region of Madrid, Spain. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27 Suppl 2:239-46.
251. Glauser TA, Titanic-Schefft M, Pippenger CE. Racial differences in free radical scavenging enzyme activity in children. *J Child Neurol.* 1999;14(6):382-7.
252. Chen SY, Collipp PJ, Boasi LH, Isenschmid DS, Verolla RJ, San Roman GA, et al. Fluorometry of selenium in human hair, urine and blood. A single-tube process for submicrogram determination of selenium. *Ann Nutr Metab.* 1982;26(3):186-90.
253. Jaffe W, Ruphael MD, de Mondragón MC, Cuevas MA. Estudio clínico y bioquímico en niños escolares de una zona selenífera. *Arch Latinoam Nutr.* 1972;22:595-611.
254. Hincal F, Başaran N, Yetgin S, Gökmen O. Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(1):9-12.

255. Mengübaşı K, Diab NA, Gökmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium status of healthy Turkish children. *Biol Trace Elem Res.* 1996;54(2):163-72.
256. Ozdemir HS, Karadas F, Pappas AC, Cassey P, Oto G, Tuncer O. The selenium levels of mothers and their neonates using hair, breast milk, meconium, and maternal and umbilical cord blood in Van Basin. *Biol Trace Elem Res.* 2008;122(3):206-15.
257. Isbir T, Taylor A, Taner L, Kaleagasioglu F. Serum selenium levels of children living in Adana, Tur- key. *Trace Elem electrolytes.* 1996;13:136-7.
258. Isbir T, Taylor A, Taner L, Yucebilgic G, Oner A. Zinc and selenium status of healthy children from the Central Anatolian region of Turkey. *Trace Elem electrolytes.* 1997;14:87-90.
259. Suzuki T, Ishida H, Suzuki H, Hongo T, Kobayashi K, Yoshinaga J, et al. Minerals and vitamin-A status in relation to gustatory functions for salt in healthy female college students. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1988;34(2):209-22.
260. Hatano S, Nishi Y, Usui T. Plasma selenium concentration in healthy Japanese children and adults determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3(3):426-31.
261. Xia YM, Hill KE, Burk RF. Biochemical studies of a selenium-deficient population in China: measurement of selenium, glutathione peroxidase and other oxidant defense indices in blood. *J Nutr.* 1989;119(9):1318-26.
262. Cser MÁ, Sziklai-László I, Menzel H, Lombeck I. Selenium and Glutathione Peroxidase Activity in Hungarian Children. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;10(3):167-73.
263. Jochum F, Fuchs A, Menzel H, Lombeck I. Selenium in German infants fed breast milk or different formulas. *Acta Paediatr.* 1995;84(8):859-62.
264. Thomson CD, McLachlan SK, Parnell WR, Wilson N, Wohlers M, Scragg R, et al. Serum selenium concentrations and dietary selenium intake of New Zealand children aged 5-14 years. *Br J Nutr.* 2007;97(2):357-64.
265. Beker D, Romić Z, Krsnjavi H, Zima Z. A contribution to the world selenium map. *Biol Trace Elem Res.* 2002;33:43-9.
266. Serdar MA, Akin BS, Razi C, Akin O, Tokgoz S, Kenar L, et al. The correlation between smoking status of family members and concentrations of toxic trace elements in the hair of children. *Biol Trace Elem Res.* 2012;148(1):11-7.
267. Tröbs M, Renner T, Scherer G, Heller W-D, Geiss HC, Wolfram G, et al. Nutrition, antioxidants, and risk factor profile of nonsmokers, passive smokers and smokers of the Prevention Education Program (PEP) in Nuremberg, Germany. *Prev Med (Baltim).* 2002;34(6):600-7.

268. Gać P, Pawlas N, Poręba R, Poręba M, Prokopowicz A, Pawlas K. Blood selenium concentration in a selected population of children inhabiting industrial regions in Upper Silesia (Poland). *Environ Toxicol Pharmacol*. 2012;34(2):528-36.
269. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity, and health: childhood overweight and obesity. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>  
[Consultado 11 Noviembre 2015]
270. Dean HJ, Sellers EA. Type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome and the insulin resistance syndrome in adolescents: Are they one big iceberg? *Paediatr Child Health*. 2002;7(5):333-6.
271. Zhang Y, Wang S. Prevalent change in overweight and obesity in children and adolescents from 1995 to 2005 in Shandong, China. *Asia Pac J Public Health*. 2011;23(6):904-16.
272. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10497-538.
273. Roth CL, Kratz M, Ralston MM, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism*. 2011;60(4):445-52.
274. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(1):188-95.
275. Spagnolo A, Morisi G, Marano G, Righetti G, Maietta A, Menotti A. Serum selenium and precursors of cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(6):654-7.
276. Bouglé DL, Bureau F, Laroche D. Trace element status in obese children: Relationship with metabolic risk factors. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab*. Elsevier; 2009;4(2):e98-100.
277. Azab SFA, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AMH. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr*. 2014;40:20.
278. Velázquez-López L, Santiago-Díaz G, Nava-Hernández J, Muñoz-Torres A V, Medina-Bravo P, Torres-Tamayo M. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2014;14:175.
279. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Glowniak I, Dolliver W, Szwerc W, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:116-22.
280. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palmeros C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(2):121-9.

281. Cayir Y, Cayir A, Turan MI, Kurt N, Kara M, Laloglu E, et al. Antioxidant status in blood of obese children: the relation between trace elements, paraoxonase, and arylesterase values. *Biol Trace Elem Res*. 2014;160(2):155-60.
282. Van Nhien N, Yabutani T, Khan NC, Khanh LNB, Ninh NX, Chung LTK, et al. Association of low serum selenium with anemia among adolescent girls living in rural Vietnam. *Nutrition*. 2009;25(1):6-10.
283. Van Nhien N, Khan NC, Yabutani T, Ninh NX, Chung LTK, Nakaya Y. Relationship of Low Serum Selenium to Anemia among Primary School Children Living in Rural Vietnam. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54(6):454-9.
284. Van Nhien N, Khan NC, Ninh NX, Van Huan P, Hop LT, Lam NT, et al. Micronutrient deficiencies and anemia among preschool children in rural Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):48-55.
285. Yetgin S, Hincal F, Başaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol*. 1992;88(4):185-8.
286. Rashid N, Ghaznavi S. Association of levels of serum selenium with anemia in primary school children. *Biomedica*. 2015;31(2):128-31.
287. Gürgöze MK, Olçücü A, Aygün AD, Taskin E, Kiliç M. Serum and hair levels of zinc, selenium, iron, and copper in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2006;111(1-3):23-9.
288. Prohaska J. Livers from copper-deficient rats have lower glutathione peroxidase activity and mRNA levels but normal liver selenium levels. *J Nutr Biochem*. 1992;3(8):429-36.
289. World Health Organization. Copper. *Environmental Health Criteria 200* . Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm>  
[Consultado 19 Noviembre 2015]
290. Twomey PJ, Viljoen A, House IM, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Relationship between serum copper, ceruloplasmin, and non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice. *Clin Chem*. 2005;51(8):1558-9.
291. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
292. Jiménez-Díaz M, Schosinsky-Neumann K. Validación de la determinación de cobre en suero empleando el ácido bicinónico: relación cobre/ceruloplasmina en pacientes con enfermedad de Wilson y pacientes sin la enfermedad. *Rev Costarric Cienc Med. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social*; 2002;23(1-2):33-43.
293. Melnikov P, Zaroni LZ, Poppi NR. Copper and ceruloplasmin in children undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Biol Trace Elem Res*. 2009;129(1-3):99-106.

294. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277-83.
295. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
296. Gebre-Medhin M, Ewald U, Tuvemo T. Serum selenium is related to low-density lipoproteins in healthy children but not in children with diabetes. *Ups J Med Sci*. 1988;93(1):57-62.
297. Wells EM, Navas-Acien A, Apelberg BJ, Herbstman JB, Jarrett JM, Lin YH, et al. Association of selenium and copper with lipids in umbilical cord blood. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5(4):281-7.
298. Stranges S, Tabák AG, Guallar E, Rayman MP, Akbaraly TN, Laclaustra M, et al. Selenium status and blood lipids: the cardiovascular risk in Young Finns study. *J Intern Med*. 2011;270(5):469-77.
299. Miyazaki Y, Koyama H, Nojiri M, Suzuki S. Relationship of dietary intake of fish and non-fish selenium to serum lipids in Japanese rural coastal community. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(2):83-90.
300. NCCLS. Control of Preanalytical Variation in Trace Element Determinations; Approved Guideline. NCCLS document C38-A (ISBN 1-56238-332-9). NCCLS, 940 West Val Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 1997.



# **COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES**

## **DERIVADAS DE LA REALIZACIÓN DE ESTA**

### **TESIS DOCTORAL**

#### **COMUNICACIONES A CONGRESOS**

##### **Pósters**

*“Serum selenium in adults and its relationship with sociodemographic variables, daily habits and other trace elements”*

\*Palazón-Bru I, \*González-Estecha M, \*Bodas-Pinedo A, \*\*Blanco MV, \*\*\*Martínez A, \*Cuadrado MA, \*Calvo E. \* Hospital Clínico San Carlos. Madrid (Spain)\*\* Hospital de la Zarzuela. Madrid (Spain)\*\*\*Hospital Universitario de Getafe. Madrid (Spain). *6th FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals*, 26-28 May 2016, Catania,Sicily-Italy.

*“Serum selenium and lipid profile in an adult population in Spain”*

\*Palazón-Bru I, \*González-Estecha M, \*Bodas-Pinedo A, \*\*Martínez A, \*\*\*Blanco MV, \*Arroyo M, \*Calvo E. \* Hospital Clínico San Carlos. Madrid (Spain)\*\* Hospital Universitario de Getafe. Madrid (Spain)\*\*\*Hospital de la Zarzuela. Madrid (Spain). *6th FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals*, 26-28 May 2016, Catania,Sicily-Italy.

*“Serum selenium and its relationship with copper, iron, zinc and lipid profile in a children population”*

\*Palazón-Bru I, \*González-Estecha M, \*Bodas-Pinedo A, \*\*Martínez A, \*\*\*Blanco MV, \*Arroyo M, \*Calvo E. \* Hospital Clínico San Carlos. Madrid (Spain)\*\* Hospital Universitario de Getafe. Madrid (Spain)\*\*\*Hospital de la Zarzuela. Madrid (Spain). *6th FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals*, 26-28 May 2016, Catania,Sicily-Italy.



